

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Cirugía**



**VALORACIÓN DE LOS FACTORES PRONÓSTICO EN EL  
RESULTADO DEL TRATAMIENTO DL  
HEPATOCARCINOMA MEDIANTE TRASPLANTE O  
RESECCIÓN**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**

**PRESENTADA POR**

Baltasar Pérez Saborido

Bajo la dirección de los doctores

Enrique Moreno González

Carmelo Loinaz Seguro

**Madrid, 2004**

**ISBN: 84-669-2610-0**

Universidad Complutense de Madrid  
Facultad de Medicina  
Departamento de Cirugía

**VALORACIÓN DE LOS FACTORES  
PRONÓSTICO EN EL RESULTADO DEL  
TRATAMIENTO DEL HEPATOCARCINOMA  
MEDIANTE TRASPLANTE O RESECCIÓN**

Tesis Doctoral  
Baltasar Pérez Saborido

Madrid 23 de Abril de 2004

**Autor:** Baltasar Pérez Saborido

**Título:** Valoración de los factores pronóstico en el resultado del tratamiento del hepatocarcinoma mediante trasplante o resección.

**Directores:** Enrique Moreno González, Carmelo Loinaz Seguro.

**Centro:** Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Medicina. Departamento de Cirugía.

**Año:** 2004

## ÍNDICE

|   |      |
|---|------|
| <b>Abreviaturas</b> .....   | VII  |
| <b>Agradecimientos</b> .....  | VIII |
| <b>Introducción</b> .....   | 1    |
| 1. Epidemiología del carcinoma hepatocelular (CHC).....                               | 1    |
| 1.1. Variabilidad de la incidencia en función de la edad y el sexo .....              | 2    |
| 2. Factores etiológicos y patogenia del CHC .....                                     | 3    |
| 2.1. Enfermedad hepática de origen vírico .....                                       | 3    |
| 2.1.1. Infección por VHB .....  | 3    |
| 2.1.1.1. Etiopatogenia .....  | 5    |
| 2.1.2. Infección por VHC .....  | 6    |
| 2.1.3. Coinfección por VHB y VHC .....  | 7    |
| 2.1.4. Infección por VHD .....  | 7    |
| 2.2. Ingesta de aflatoxina.....   | 8    |
| 2.3. Enfermedad hepática de origen alcohólico.....                                    | 9    |
| 2.4. Alteraciones del gen p53 .....   | 9    |
| 2.5. Tabaco, anticonceptivos orales y agentes químicos.....                           | 10   |
| 2.6. Otras causas de hepatopatía crónica .....  | 11   |
| 2.6.1. Hemocromatosis .....   | 11   |
| 2.6.2. Tirosinemia.....   | 11   |
| 2.6.3. Déficit de $\alpha$ -1-antitripsina .....                                      | 11   |
| 2.6.4. Porfiria cutánea tarda.....  | 11   |
| 2.7. Lesiones histológicas precancerosas .....  | 12   |
| 2.7.1. Cirrosis hepática .....  | 12   |
| 2.7.2. Nódulo macrorregenerativo, hiperplasia adenomatosa, nódulo<br>displásico ..... | 12   |
| 2.7.3. Displasia de células grandes y displasia de células pequeñas .....             | 13   |
| 3. Programas de vigilancia y detección precoz del CHC .....                           | 13   |
| 4. Procedimientos de diagnóstico del CHC .....  | 17   |
| 4.1. Diagnóstico de CHC.....  | 18   |
| 4.1.1. Marcadores tumorales .....   | 18   |
| 4.1.2. Diagnóstico por imagen.....  | 19   |
| 4.1.3. Biopsia hepática.....  | 21   |
| 4.2. Extensión local y a distancia .....  | 22   |
| 4.3. Estudio de la reserva funcional hepática .....                                   | 22   |
| 4.3.1. Investigación clínico-bioquímica .....   | 23   |
| 4.3.2. Tests dinámicos .....  | 23   |
| 4.3.3. Estudio volumétrico con TAC y laparoscopia.....                                | 25   |
| 5. Sistemas de estadificación con finalidad pronóstica .....                          | 26   |
| 6. Opciones terapéuticas en el carcinoma hepatocelular .....                          | 33   |
| 6.1. Modalidades de tratamiento medico sistémico.....                                 | 36   |
| 6.1.1. Quimioterapia sistémica y transarterial .....                                  | 36   |
| 6.1.2. Radioterapia externa.....  | 38   |
| 6.1.3. Hormonoterapia .....   | 39   |
| 6.1.4. Inmunoterapia.....   | 40   |
| 6.2. Tratamiento invasivo locorregional del CHC.....                                  | 41   |
| 6.2.1. Quimioembolización transarterial (QETA).....                                   | 41   |
| 6.2.2. Radioterapia transarterial .....   | 45   |
| 6.2.3. Inyección percutánea de etanol (IPE).....                                      | 47   |

|  |    |
|--|----|
| 6.2.4. Inyección percutánea de ácido acético .....   | 50 |
| 6.2.5. Crioterapia .....   | 50 |
| 6.2.6. Terapia con microondas .....  | 53 |
| 6.2.7. Terapia láser .....   | 55 |
| 6.2.8. Radiofrecuencia .....   | 56 |
| 6.2.9. Combinación de terapias destructivas locales y transarteriales.....                               | 59 |
| 6.3. <b>Resección hepática como tratamiento del CHC</b> .....  | 59 |
| 6.3.1. Riesgos específicos relacionados con la resección hepática en cirrosis                            | 60 |
| 6.3.1.1. Hemorragia intraoperatoria .....  | 60 |
| 6.3.1.2. Desarrollo de fallo hepático.....   | 60 |
| 6.3.1.3. Ascitis .....   | 61 |
| 6.3.2. Selección de los pacientes candidatos a una resección hepática .....                              | 62 |
| 6.3.2.1. Selección de pacientes en función de la reserva funcional hepática ..                           | 62 |
| 6.3.2.2. Selección de pacientes con intención curativa .....   | 63 |
| 6.3.3. Principios generales de la técnica de resección hepática .....                                    | 64 |
| 6.3.3.1. Resección del tumor preservando parénquima sano .....   | 64 |
| 6.3.3.2. Conseguir un margen de seguridad adecuado .....   | 66 |
| 6.3.3.3. Extirpación del parénquima hepático dependiente de la rama portal<br>tributaria del tumor ..... | 66 |
| 6.3.3.4. Empleo de la ecografía intraoperatoria.....   | 67 |
| 6.3.3.5. Prevención de la hemorragia durante la sección parenquimatosa .....                             | 67 |
| 6.3.3.5.1. Control vascular durante la sección parenquimatosa .....                                      | 68 |
| 6.3.3.5.2. Medidas farmacológicas y anestésicas .....  | 70 |
| 6.3.3.5.3. Empleo del bisturí ultrasónico.....   | 70 |
| 6.3.4. Resultados de la resección hepática en hígado cirrótico .....                                     | 70 |
| 6.3.4.1. Morbimortalidad .....   | 70 |
| 6.3.4.2. Factores que condicionan la morbilidad postoperatoria .....                                     | 71 |
| 6.3.4.3. Supervivencia a largo plazo e incidencia de recidiva tumoral .....                              | 72 |
| 6.3.4.3.1. Etiología de la hepatopatía de base .....   | 73 |
| 6.3.4.3.1.1. Papel del VHB .....   | 73 |
| 6.3.4.3.1.2. Papel del VHC .....   | 74 |
| 6.3.4.3.1.3. Hepatopatía por VHB y VHC.....  | 75 |
| 6.3.4.3.2. Papel de la cirrosis.....   | 75 |
| 6.3.4.3.3. Tipo de resección hepática y técnica .....  | 76 |
| 6.3.4.3.4. Tamaño tumoral y número de nódulos .....  | 77 |
| 6.3.4.3.5. Afectación bilateral .....  | 78 |
| 6.3.4.3.6. Invasión vascular .....   | 78 |
| 6.3.4.3.7. Otros factores patológicos .....  | 79 |
| 6.3.4.3.8. Estadificación TNM de la UICC .....   | 80 |
| 6.3.4.3.9. Otros factores clínicos .....   | 81 |
| 6.3.4.3.10. Factores genéticos y de biología molecular.....  | 82 |
| 6.3.5. Tratamiento quirúrgico de la variante fibrolamelar.....   | 84 |
| 6.3.6. Indicaciones de la cirugía citorreductora paliativa.....  | 84 |
| 6.3.7. Papel de la QETA preoperatoria.....   | 85 |
| 6.3.8. Papel de la QETA postoperatoria .....   | 86 |
| 6.3.9. Papel del abordaje laparoscópico en la cirugía del CHC .....                                      | 86 |
| 6.3.10. Comparación entre la resección y otras modalidades terapéuticas .....                            | 87 |
| 6.4. <b>Trasplante hepático como tratamiento del CHC</b> .....   | 88 |
| 6.4.1. Factores relacionados con la supervivencia e incidencia de recidiva ..                            | 89 |
| 6.4.1.1. Tamaño y número de nódulos .....  | 89 |

|  |     |
|--|-----|
| 6.4.1.2. Presencia de invasión vascular .....  | 90  |
| 6.4.1.3. Estadio tumoral.....  | 91  |
| 6.4.1.4. Otros factores.....   | 91  |
| 6.4.2. Papel del trasplante hepático en el tratamiento del CHC avanzado .....  | 92  |
| 6.4.3. Papel de las terapias adyuvantes asociadas al THO en el tratamiento de pacientes con CHC .....  | 94  |
| 6.4.4. Papel del trasplante hepático con donante vivo en el tratamiento de los pacientes con CHC.....  | 95  |
| 6.4.5. Papel del trasplante hepático en el tratamiento de una recidiva de CHC .....  | 97  |
| <b>Objetivos</b> .....   | 98  |
| <b>Pacientes y método</b> .....  | 99  |
| 1. Pacientes .....   | 99  |
| 1.1. Criterios de inclusión.....   | 99  |
| 1.2. Criterios de exclusión .....  | 99  |
| 1.3. Grupos de estudio .....   | 100 |
| 2. Características principales de la muestra de estudio .....  | 100 |
| 3. Definiciones de las variables objeto de estudio.....  | 101 |
| 3.1. Variables epidemiológicas.....  | 101 |
| 3.2. Variables funcionales preoperatorias .....  | 102 |
| 3.3. Otras variables preoperatorias .....  | 102 |
| 3.4. Variables relacionadas con la técnica quirúrgica (grupo A) .....  | 103 |
| 3.5. Variables postoperatorias .....   | 104 |
| 3.6. Variables patológicas.....  | 106 |
| 3.7. Variables del seguimiento .....   | 108 |
| 4. Diagnóstico del CHC.....  | 110 |
| 5. Indicación del tratamiento .....  | 111 |
| 6. Técnica quirúrgica de la resección hepática parcial.....  | 112 |
| 7. Técnica quirúrgica del trasplante hepático .....  | 113 |
| 8. Análisis estadístico .....  | 114 |
| 9. Diseño del estudio .....  | 115 |
| <b>Resultados</b> .....  | 117 |
| 1. Análisis del grupo de enfermos sometidos a una resección parcial (grupo A) .....  | 117 |
| 1.1. Estudio descriptivo de las variables epidemiológicas, funcionales, operatorias, postoperatorias, patológicas y del seguimiento .....                | 117 |
| 1.1.1. Variables epidemiológicas y funcionales preoperatorias .....  | 117 |
| 1.1.2. Variables operatorias y postoperatorias .....   | 118 |
| 1.1.3. Variables patológicas.....  | 120 |
| 1.1.4. Variables del seguimiento .....   | 123 |
| 1.2. Análisis de la supervivencia actuarial y de las variables que la condicionan.....   | 125 |
| 1.2.1. Análisis de la supervivencia actuarial en los pacientes del grupo A en función de las variables epidemiológicas y funcionales preoperatorias..... | 126 |
| 1.2.2. Análisis de la supervivencia actuarial en los pacientes del grupo A en función de las variables operatorias y postoperatorias .....               | 131 |
| 1.2.3. Análisis de la supervivencia actuarial en los pacientes del grupo A en función de las variables patológicas .....                                 | 134 |
| 1.2.4. Análisis de la supervivencia actuarial en los pacientes del grupo A en función de las variables del seguimiento .....                             | 141 |

|  |     |
|--|-----|
| 1.2.5. Análisis multivariante (regresión de Cox) de la supervivencia actuarial .....   | 143 |
| 1.3. Análisis de factores de riesgo de recidiva tumoral en los pacientes del grupo A .....   | 144 |
| 1.3.1. Análisis de la incidencia de recidiva tumoral en los pacientes del grupo A en función de las variables epidemiológicas y funcionales preoperatorias ..... | 144 |
| 1.3.2. Análisis de la incidencia de recidiva tumoral en los pacientes del grupo A en función de las variables operatorias y postoperatorias .....                | 147 |
| 1.3.3. Análisis de la incidencia de recidiva tumoral en los pacientes del grupo A en función de las variables patológicas .....                                  | 149 |
| 1.3.4. Análisis multivariante (regresión logística) de los factores de riesgo de recidiva tumoral en los pacientes del grupo A .....                             | 152 |
| 1.4. Análisis de la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y de las variables que la condicionan en los pacientes del grupo A .....                             | 152 |
| 1.4.1. Análisis de la SLE en función de las variables epidemiológicas y funcionales en los pacientes del grupo A .....   | 153 |
| 1.4.2. Análisis de la SLE en función de las variables operatorias y postoperatorias en los pacientes del grupo A .....   | 158 |
| 1.4.3. Análisis de la SLE en los pacientes del grupo A en función de las variables patológicas .....   | 160 |
| 1.4.4. Análisis de la SLE en los pacientes del grupo A en función de las variables del seguimiento .....   | 166 |
| 1.4.5. Análisis multivariante (regresión de Cox) de las variables que influyen en la SLE en los pacientes del grupo A .....                                      | 167 |
| 1.5. Análisis de correlación entre diferentes variables de los pacientes del grupo A .....   | 167 |
| 2. Análisis del grupo de pacientes sometidos a un trasplante hepático (grupo B) .....  | 171 |
| 2.1. Estudio descriptivo de las variables epidemiológicas, funcionales, operatorias, postoperatorias, patológicas y del seguimiento .....                        | 171 |
| 2.1.1. Variables epidemiológicas y funcionales preoperatorias .....  | 171 |
| 2.1.2. Variables operatorias y postoperatorias .....   | 172 |
| 2.1.3. Variables patológicas .....   | 173 |
| 2.1.4. Variables del seguimiento .....   | 174 |
| 2.2. Análisis de la supervivencia actuarial y de las variables que la condicionan en los pacientes del grupo B .....   | 174 |
| 2.2.1. Análisis de la supervivencia actuarial en los pacientes del grupo B en función de las variables epidemiológicas y funcionales preoperatorias .....        | 175 |
| 2.2.2. Análisis de la supervivencia actuarial en los pacientes del grupo B en función de las variables operatorias y postoperatorias .....                       | 180 |
| 2.2.3. Análisis de la supervivencia actuarial en función de las variables patológicas en los pacientes del grupo B .....   | 181 |
| 2.2.4. Análisis de la supervivencia actuarial en función de las variables de seguimiento en los pacientes del grupo B .....                                      | 187 |
| 2.2.5. Análisis multivariante (regresión de Cox) de la supervivencia actuarial en los pacientes del grupo B .....  | 190 |
| 2.3. Análisis de los factores de riesgo de recidiva tumoral en los pacientes del grupo B .....   | 191 |
| 2.3.1. Análisis de la incidencia de recidiva tumoral en función de las   |     |

|   |     |
|---|-----|
| variables epidemiológicas y funcionales preoperatorias en los pacientes del grupo B .....   | 191 |
| 2.3.2. Análisis de la incidencia de recidiva en función de las variables operatorias y postoperatorias en los pacientes del grupo B.....                  | 193 |
| 2.3.3. Análisis de la incidencia de recidiva tumoral en función de las variables patológicas en los pacientes del grupo B .....                           | 194 |
| 2.3.4. Análisis multivariante (regresión logística) de factores de riesgo de recidiva tumoral en los pacientes del grupo B.....                           | 198 |
| 2.4. Análisis de la SLE y de los factores que la condicionan en los pacientes del grupo B .....   | 198 |
| 2.4.1. Análisis de la SLE en función de las variables epidemiológicas y funcionales preoperatorias en los pacientes del grupo B .....                     | 200 |
| 2.4.2. Análisis de la SLE en función de las variables operatorias y postoperatorias en los pacientes del grupo B .....                                    | 204 |
| 2.4.3. Análisis de la SLE en función de las variables patológicas en los pacientes del grupo B.....   | 206 |
| 2.4.4. Análisis de la SLE en función de las variables del seguimiento en los pacientes del grupo B.....   | 212 |
| 2.4.5. Análisis multivariante (regresión de Cox) de la SLE en los pacientes del grupo B .....   | 213 |
| 2.5. Análisis de correlación entre diferentes variables en los pacientes del grupo B .....  | 214 |
| 3. Análisis comparativo entre el grupo de pacientes con resección parcial (grupo A) y el grupo con trasplante hepático (grupo B) .....                    | 215 |
| 3.1. Análisis de homogeneidad entre los dos grupos.....   | 215 |
| 3.2. Análisis comparativo de la supervivencia actuarial, SLE e incidencia de recidiva tumoral en función del tratamiento aplicado (grupo A vs grupo B)... | 217 |
| 3.3. Análisis comparativo de la supervivencia actuarial entre los dos grupos en función de las diferentes variables.....                                  | 219 |
| 3.3.1. Variables epidemiológicas y funcionales, operatorias y postoperatorias.....  | 219 |
| 3.3.2. Variables patológicas.....   | 223 |
| 3.4. Análisis comparativo de la incidencia de recidiva tumoral entre los dos grupos en función de las diferentes variables.....                           | 227 |
| 3.4.1. Variables epidemiológicas y funcionales preoperatorias, operatorias y postoperatorias.....   | 227 |
| 3.4.2. Variables patológicas.....   | 229 |
| 3.5. Análisis comparativo de la SLE entre las dos modalidades de tratamiento en función de las diferentes variables.....                                  | 232 |
| 3.5.1. Variables epidemiológicas, funcionales preoperatorias y Operatorias .....  | 232 |
| 3.5.2. Variables patológicas.....   | 235 |
| <b>Discusión</b> .....  | 240 |
| 1. Epidemiología del CHC .....  | 240 |
| 2. Resección hepática parcial como tratamiento del CHC .....  | 241 |
| 2.1. Incidencia de recidiva tumoral .....   | 241 |
| 2.2. Mortalidad tardía y supervivencia a largo plazo .....  | 242 |
| 2.3. Análisis de factores pronósticos .....   | 243 |
| 2.3.1. Edad del paciente.....   | 243 |
| 2.3.2. Hepatopatía y agentes etiológicos .....  | 244 |

|  |     |
|--|-----|
| 2.3.3. Estadio funcional .....   | 245 |
| 2.3.4. Cifra de AFP preoperatoria .....  | 246 |
| 2.3.5. QETA preoperatoria .....  | 246 |
| 2.3.6. Técnica quirúrgica y transfusión .....  | 247 |
| 2.3.7. Tamaño tumoral, número de nódulos y localización.....   | 248 |
| 2.3.8. Presencia de invasión vascular .....  | 249 |
| 2.3.9. Presencia de cápsula y satelitosis .....  | 249 |
| 2.3.10. Grado de diferenciación histológica.....   | 250 |
| 2.3.11. Estadio tumoral.....   | 250 |
| 2.3.12. Margen quirúrgico .....  | 250 |
| 3. Papel del trasplante hepático en el tratamiento del CHC .....   | 251 |
| 3.1. Incidencia de recidiva tumoral .....  | 252 |
| 3.2. Mortalidad tardía y supervivencia a largo plazo .....   | 252 |
| 3.3. Análisis de factores pronósticos .....  | 253 |
| 3.3.1. Agente etiológico.....  | 253 |
| 3.3.2. Edad, sexo, estadio funcional y cifra de AFP preoperatoria .....                                    | 254 |
| 3.3.3. Empleo de QETA preoperatoriamente .....   | 254 |
| 3.3.4. Tamaño tumoral, número de nódulos.....  | 255 |
| 3.3.5. Presencia de invasión vascular .....  | 256 |
| 3.3.6. Presencia de cápsula tumoral, satelitosis y adenopatías<br>afectadas y localización del tumor ..... | 257 |
| 3.3.7. Estadio tumoral.....  | 258 |
| 3.3.8. Hallazgo incidental.....  | 258 |
| 4. Resección parcial versus trasplante hepático .....  | 259 |
| 4.1. Supervivencia actuarial e incidencia de recidiva tumoral .....  | 259 |
| 4.2. Diferencias en función de la edad .....   | 261 |
| 4.3. Diferencias en función de la etiología .....  | 261 |
| 4.4. Diferencias en función de las características histológicas.....                                       | 262 |
| 4.4.1. Número de nódulos y tamaño tumoral .....  | 262 |
| 4.4.2. Localización tumoral .....  | 263 |
| 4.4.3. Grado de diferenciación .....   | 264 |
| 4.4.4. Invasión vascular .....   | 264 |
| 4.4.5. Satelitosis.....  | 264 |
| 4.4.6. Estadio tumoral.....  | 265 |
| <b>Conclusiones</b> .....  | 267 |
| <b>Bibliografía</b> .....  | 268 |

**ABREVIATURAS**

[Htes]: Concentrado de hematíes.  
 AFP: alfa-feto-proteína.  
 AgHBs: Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B.  
 AgHBc: Antígeno del core del virus de la hepatitis B.  
 Anti-HBc: anticuerpo frente al antígeno core del virus de la hepatitis B.  
 Anti-HBs: anticuerpos frente al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B.  
 Anti-VHC: anticuerpos frente al VHC.  
 BD: Bien diferenciado.  
 CEA: antígeno carcinoembrionario  
 CA19.9: carbohidrato 19.9  
 CHC: Carcinoma hepatocelular  
 CS: Ciclosporina.  
 CUSA: bisturí ultrasónico  
 ADN: Ácido desoxirribonucleico.  
 ECO: ecografía.  
 FK: Tacrolimus.  
 FL: Fibrolamelar.  
 HR: Hazard ratio.  
 IC95%: Intervalo de confianza del 95 %.  
 ICG: test de retención de verde de indocianina.  
 IgHB: Inmunoglobulina frente al virus de la hepatitis B.  
 IL: Interleukina.  
 IPE: Inyección percutánea de etanol.  
 MD: Moderadamente diferenciado.  
 OR: Odds ratio.  
 PD: Pobrementemente diferenciado.  
 PET: Tomografía con emisión de positrones  
 PS: score de predicción.  
 pTNM: clasificación tumor-nódulo-metástasis patológica.  
 QETA: Quimioembolización transarterial.  
 RMN: resonancia magnética nuclear.  
 ARN: Ácido ribonucleico.  
 ARNm: ácido ribonucleico mensajero.  
 RR: Riesgo relativo.  
 RTI: Índice de reducción tumoral.  
 SLE: supervivencia libre de enfermedad.  
 TAC: Tomografía axial computarizada.  
 TGF : Factor de crecimiento tumoral.  
 THO: Trasplante hepático ortotópico.  
 TNM: Clasificación tumor-nódulo-metástasis.  
 VEGF: Factor de crecimiento del endotelio vascular.  
 VHB: Virus de la hepatitis B  
 VHC: Virus de la hepatitis C  
 VHD: virus de la hepatitis D.  
 VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.  
 VPP: valor predictivo positivo.  
 Vs: versus.

## ***AGRADECIMIENTOS***

A los directores de esta Tesis, Enrique Moreno y Carmelo Loinaz, por las enseñanzas quirúrgicas que me han brindado a lo largo de estos años y por su ayuda para la consecución de esta Tesis.

A todos los miembros del Servicio de Cirugía General, Digestivo y Trasplante de Órganos Abdominales, médicos adjuntos y residentes, enfermeras, auxiliares, celadores y secretarias, que de una u otra forma, han colaborado en mi formación como cirujano.

A Luis Bravo, que me inició en el arte de la Cirugía cuando cursaba mis estudios en la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga.

A Franciso Rodríguez, Alberto Rodríguez, Jorge Calvo y Patricia Ortega por su colaboración en la recogida de datos a lo largo de los años.

A Juan Carlos Meneu por el impulso y estímulo diario que ha supuesto para mí, y su especial ayuda en la realización del análisis estadístico.

A Javier de la Cruz, del Departamento de Estadística y Epidemiología del Hospital 12 de Octubre, por su ayuda en la ardua tarea del análisis estadístico e interpretación de los resultados.

A mis padres, por su ayuda a lo largo de toda mi vida brindándome la posibilidad de realizar mis estudios de Medicina y mi formación de Cirugía, sin cuyo esfuerzo desinteresado hubiera sido imposible llegar a la consecución de esta Tesis.

A mi hermana, y a mis suegros, por el apoyo que en todo momento me han ofrecido.

A mi esposa, por todo el apoyo, estímulo, cariño y comprensión, que diariamente me ha ofrecido, a pesar del tiempo que le he robado para poder llevar a cabo este proyecto.

## ***INTRODUCCIÓN***

### ***1. EPIDEMIOLOGÍA DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR (CHC)***

El CHC es uno de los tumores malignos más frecuentes, con una incidencia global de 0,5 - 1 millón de casos nuevos al año<sup>1,2,3</sup>. El 5,4 % de todos los cánceres que pueden aparecer en el hombre corresponden a un CHC<sup>4</sup>. Representa el quinto tumor maligno más frecuente en el hombre y el octavo en la mujer<sup>1</sup>.

Su distribución mundial es muy heterogénea, existiendo una gran variabilidad dependiendo del área geográfica. En España, país de incidencia intermedia, se diagnostican de 6-8 casos/ 100.000 habitantes cada año, lo que supone 2.400-3.600 nuevos casos al año<sup>5</sup>. En un estudio reciente realizado en la Comunidad Valenciana, la tasa de incidencia se sitúa en 8,24 casos por 100.000 habitantes y año<sup>6</sup>.

La mayor incidencia de CHC se da en Asia donde ocurren el 76% de todos los CHC del mundo. El segundo lugar geográfico en frecuencia lo constituye África<sup>1,7</sup>.

Atendiendo a la incidencia de CHC podemos distinguir áreas de alta, baja, moderada y pobre incidencia. Son áreas de alta incidencia el Sudeste Asiático (Taiwán, Tailandia, Hong Kong, Singapur, Malasia, China) y Africa Tropical con 10 -15 casos por 100.000 habitantes y año, siendo responsable del 30 % de las muertes por cáncer<sup>4,8</sup>. La incidencia más baja se da en Australia, America del Norte, Sudamérica, India y Europa con 1-3 casos por 100.000 habitantes. Una incidencia intermedia podemos observar en Japón, Oriente Medio y países mediterráneos<sup>1,8</sup>.

Desde 1970 parece existir un aumento en la incidencia de CHC en diferentes países como Japón, Australia, India, Israel, Canadá, Francia, España y Reino Unido<sup>1,2,9</sup>.

Existe una amplia evidencia de que los factores ambientales tienen mayor relevancia en la génesis del CHC que factores genéticos. Así, estudiando la incidencia de CHC entre la población inmigrante y autóctona en EEUU, se comprueba que con el paso de generaciones la incidencia de CHC tiende a igualarse, aunque no llega a igualarse por completo quizás debido al mantenimiento de ciertos hábitos de vida en la población inmigrante<sup>8</sup>.

### **1.1. Variabilidad de la incidencia en función de la edad y el sexo.**

En la mayoría de los países desarrollados la incidencia de CHC es baja antes de los 40 años y aumenta progresivamente a partir de esta edad. Sin embargo, en áreas de alta incidencia pueden ocurrir casos de CHC antes de los 15 años<sup>1,4,7</sup>. En la mayoría de los países desarrollados la edad global de CHC relacionado con VHB es alrededor de 55 años, 10 años menos que el CHC relacionado con VHC<sup>10</sup>. En el estudio de la Comunidad Valenciana la mayor incidencia se sitúa entre los 60 y 80 años, con una edad media de 73 años<sup>6</sup>.

Se ha observado ampliamente una incidencia mayor en el hombre que en la mujer, con una proporción de 2-3/1 en los países de baja incidencia (hacia la sexta o séptima década). En los países de alta incidencia la relación es aún mayor a favor de los hombres, siendo 7 a 8 veces más frecuente en el hombre que en la mujer<sup>1,4,7</sup>. En España, el estudio de García-Torres, confirma que la relación hombre/mujer se sitúa en valores similares a los países de nuestro entorno, con una relación de 1,9/1<sup>6</sup>.

## **2. FACTORES ETIOLÓGICOS Y PATOGENIA DEL CHC.**

Más del 80% de los CHCs asientan sobre un hígado cirrótico<sup>11</sup>, siendo la causa más frecuente la cirrosis tras infección por VHB (70-80%) y VHC (10-15%), seguidas por la acción de la aflatoxina y la cirrosis por consumo de alcohol<sup>2,11</sup>. En el estudio de García-Torres, se comprueba que en Valencia la cirrosis hepática estaba presente en el 98 % de los CHC diagnosticados durante el año 2000 y que la causa más frecuente es la infección por el VHC, en solitario o en coinfección con el VHB<sup>6</sup>. Vamos a analizar a continuación los diferentes factores patogénicos implicados en la génesis de este tumor.

### **2.1. Enfermedad hepática de origen vírico.**

#### *2.1.1. Infección por VHB.*

El VHB es considerado como el agente etiológico de CHC más frecuente y es también el mejor investigado, existiendo múltiples evidencias en la literatura de su relación con el desarrollo de una carcinoma hepatocelular.

En los países con alta incidencia de CHC la infección por VHB suele ocurrir perinatalmente o durante la infancia. Esta infección es poco probable que sea eliminada, por lo que un 10-20% de la población del Sudeste Asiático y Africa subsahariana son portadores crónicos de AgHBs. En los países de baja incidencia la infección ocurre más frecuentemente en la edad adulta. Los adultos, por el contrario, usualmente eliminan el virus y menos de un 5% llegan a estar crónicamente infectados<sup>2,11,12</sup>.

Múltiples estudios han demostrado que la infección crónica por VHB aumenta la incidencia de CHC. Podemos considerar que son evidencias de esta implicación las siguientes<sup>13</sup>:

- Prevalencia paralela de CHC y portadores de HB<sub>s</sub>Ag en la mayoría de los países.
- Alta prevalencia de AgHB<sub>s</sub> en pacientes con CHC comparado con la población general.
- Asociación familiar de CHC, cirrosis y portadores de AgHB<sub>s</sub>.
- Alto riesgo relativo de desarrollar CHC en pacientes portadores de AgHB<sub>s</sub> y en pacientes con AgHB<sub>s</sub> positivo con hepatitis crónica o cirrosis.

En un estudio prospectivo realizado en Taiwán se demuestra un riesgo 223 veces mayor de desarrollar CHC en pacientes portadores de AgHB<sub>s</sub> respecto a aquellos no portadores de AgHB<sub>s</sub><sup>14</sup>. En un metaanálisis posterior realizado por Donato el riesgo de CHC en pacientes portadores de AgHB<sub>s</sub> fue 20 veces mayor que en la población general<sup>15</sup>.

Aunque aquellos pacientes que consiguen eliminar el AgHB<sub>e</sub> tienen un mejor curso clínico de su enfermedad hepática, no se ha demostrado que sea un factor independiente en el desarrollo de CHC<sup>16</sup>.

Incluso cuando se ha resuelto la infección por VHB (ausencia de antígenos y portador de anticuerpos), existe un riesgo aumentado de desarrollar CHC, como se demostró en un estudio en pacientes no cirróticos (pacientes AgHB<sub>s</sub> negativos con anticuerpos anti-HB<sub>s</sub>) que presentaban un riesgo aumentado 2,6 veces respecto a la población general<sup>17</sup>.

Se ha sugerido en múltiples estudios que es la gravedad del daño hepático el principal factor de riesgo para desarrollar CHC <sup>11</sup>.

#### 2.1.1.1. Etiopatogenia.

El riesgo de malignización en la infección por el VHB se ha relacionado tanto con la fase replicativa como con la fase de integración. En la fase replicativa persiste el daño celular hepático que lleva al desarrollo de hepatitis y cirrosis. En la fase de integración ocurren los fenómenos oncogénicos <sup>18,19,20</sup>. A pesar de los múltiples estudios realizados no existen claras evidencias de que el virus de la hepatitis B sea directamente oncogénico <sup>2</sup>. Sin embargo, existen evidencias moleculares del papel etiológico del VHB en el desarrollo de CHC:

- El ADN del VHB persiste en la mayoría de los tumores y en lesiones precancerosas en pacientes de alto riesgo <sup>13</sup>.
- En la mayoría de los CHC se ha observado integración del ADN vírico que produce inestabilidad microsomal <sup>21,22</sup>.

En diferentes estudios se ha sugerido que funciones específicas virales tanto en cis como en trans pueden ser importantes en el inicio y mantenimiento de los cambios proliferativos en hepatocitos infectados por el VHB. Los efectos cis ocurren por integración del genoma viral dentro o cerca de los genes reguladores, resultando en una mayor expresión de C-myc o N-myc <sup>13</sup>. Se ha observado que la proteína X del VHB puede funcionar como una transcriptasa transdutora (efecto trans), estimulando la proliferación celular hepatocitaria. Se ha comprobado que el gen X (que codifica la proteína X) del VHB se encuentra expresado en un número significativo de pacientes con CHC infectados por el VHB <sup>23,24,25</sup>. Sin embargo, no es directamente un oncogen

transformador ya que está presente en células hepatocitarias muchos años antes de que se desarrolle el CHC e incluso en células que no se transformarán <sup>2</sup>.

### *2.1.2. Infección por VHC.*

El VHC representa otra causa principal de CHC, siendo el agente causal del 25% de los CHC a nivel mundial <sup>1</sup>. En países económicamente desarrollados como Europa y Norte América el VHC puede ser la principal causa de CHC <sup>2,11</sup>. El 75 % de los pacientes con CHC de la Comunidad Valenciana están infectados por el VHC <sup>6</sup>. A diferencia del CHC asociado al VHB, éste tiene una relación hombre/mujer de 2/1 y tiene un pico de edad en la 6ª década <sup>11</sup>.

Generalmente precede al CHC el desarrollo de cirrosis hepática y son pocos los casos de CHC sin cirrosis. En diferentes estudios se demuestra que cuando existe ARN del VHC el riesgo de desarrollar CHC aumenta 24 veces <sup>15</sup>.

Existen múltiples estudios epidemiológicos que asocian significativamente la positividad anti-VHC con el desarrollo de CHC <sup>26,27,28</sup>, siendo la regeneración irregular del hígado, sin respetar la arquitectura acinar, una vía importante para el desarrollo de cáncer en pacientes con hepatitis crónica debida al VHC <sup>29</sup>.

Se ha evidenciado que el riesgo de malignización en pacientes infectados por el VHC está asociado con la edad, sexo masculino, alto índice de proliferación celular, displasia celular, mutación p53 y sobreexpresión bcl-2 <sup>30,31</sup>. También parece existir un incremento del riesgo de desarrollar un CHC por coinfección con VHB, VIH, abuso de alcohol y tabaco y hemocromatosis <sup>2,13</sup>.

El VHC no parece tener capacidad oncogénica, aunque se ha observado que en los ratones transgénicos para la proteína c del núcleo-cápside tiene lugar la secuencia

esteatosis hepática – adenoma – CHC, sugiriendo que esta proteína pudiera tener algún papel oncogénico. Además esta proteína puede activar el oncogén c-myc que participa en la proliferación y cooperar con c-H-ras que lo hace en la transformación celular <sup>4</sup>.

### *2.1.3. Coinfección por VHB y VHC.*

Existen claras demostraciones de que la coinfección VHB -VHC supone un mayor riesgo de desarrollar CHC <sup>32</sup>. Incluso, una infección pasada por VHB incrementa el riesgo de desarrollar un CHC, como se demuestra en un estudio australiano en el que los pacientes con anticuerpos anti-HBc e infección por VHC tenían un riesgo 5,5 veces mayor de desarrollar CHC que los que no eran portadores de anti-HBc <sup>33</sup>.

### *2.1.4. Infección por VHD.*

El VHD puede causar enfermedad hepática crónica y CHC, pero solo en presencia de coinfección con el VHB. En un estudio europeo se comprueba un claro aumento de la mortalidad (27 veces mayor) en pacientes infectados por los dos virus, VHB y VHD, respecto de aquellos infectados por VHB (17 veces mayor que la población general). Sin embargo, no está claramente demostrado el incremento en el desarrollo de CHC causado por VHD <sup>2</sup>, aunque sí parece que los pacientes con coinfección por VHB y VHD desarrollan cirrosis y CHC antes que los portadores exclusivamente de Ag HB<sub>s</sub> <sup>34</sup>.

## 2.2. Ingesta de aflatoxina.

La aflatoxina es una toxina fúngica producida por el *Aspergillus flavus*, que puede contaminar alimentos como los cereales, maíz, arroz y soja (especialmente los almacenados en granjas en malas condiciones). Se ha sugerido ampliamente el papel de la aflatoxina en la génesis del CHC, especialmente importante en el sudeste Asiático y en algunas regiones de África <sup>7</sup>. Existen diferentes tipos de aflatoxina, de las que la B<sub>1</sub> y G<sub>1</sub> se han relacionado con el desarrollo de CHC. La aflatoxina B<sub>1</sub> es un potente carcinógeno en roedores, ya que con solo varios miligramos se puede desarrollar un CHC <sup>35</sup>. También es mutagénico y probablemente teratógeno <sup>36</sup>. Su poder carcinógeno se debe a una biotransformación en un epóxido altamente reactivo y electrofílico que se une al ADN, ARN y proteínas, siendo este daño al ADN la lesión bioquímica inicial <sup>13</sup>. Esta aflatoxina puede originar diferentes alteraciones como:

- a) Inducir mutaciones de sustitución de base <sup>37,38</sup>.
- b) Activar oncogenes ras <sup>39</sup>
- c) Inducir una mutación (en el codon 249 AGG a AGT) del gen supresor p53 en hepatocitos humanos expuestos <sup>40</sup>.

La exposición a aflatoxina es común en la mayoría de los países de Africa, algunas áreas de China y el Sudeste Asiático <sup>1</sup>. Múltiples estudios epidemiológicos han demostrado la relación de la aflatoxina con el desarrollo de CHC. En un estudio realizado en China en pacientes AgHBs positivo, la presencia en orina de un metabolito de la aflatoxina incrementaba el riesgo de CHC 3,3 veces <sup>41</sup>. Investigaciones recientes sugieren que el 50% de los CHC en países donde la exposición a aflatoxina es común muestran la mutación del gen p53, frente a un 1% en los países con baja exposición <sup>1,2,42</sup>.

Otros estudios sugieren que la aflatoxina actúa mas bien como un cocarcinógeno con el VHB, ya que se han observado individuos con elevada ingesta de aflatoxina sin coinfección que no han desarrollado CHC <sup>35,43</sup>.

### **2.3. Enfermedad hepática de origen alcohólico.**

El consumo de alcohol y la cirrosis alcohólica se han reconocido ampliamente como causa de CHC. En países de baja incidencia de infección por VHB y VHC el alcohol puede ser la causa de hasta el 42 – 50 % de los CHCs como se demostró en un estudio sueco <sup>4,44</sup>. En otro estudio en el Norte de Italia el alcohol era el principal agente etiológico de CHC, responsable del 45 % <sup>45</sup>.

Sin embargo no está claro si el alcohol es un carcinógeno o actúa como cocarcinógeno asociado a infecciones víricas por VHB o VHC, o bien puede producir un CHC al ser causa de cirrosis que es una condición precancerosa por sí misma <sup>1,2,11</sup>. El riesgo global de malignizar en cirrosis debida al alcohol se estima en un 15% <sup>2</sup>. El alcohol es un potente inductor del citocromo P<sub>450</sub>, que puede ser el responsable de su papel etiológico en el CHC <sup>46,47</sup>. También se ha comprobado que el alcohol aumenta el riesgo de CHC relacionado con VHB y VHC <sup>1,48,49</sup>.

### **2.4. Alteraciones del gen p53.**

El p53 es una fosfoproteína implicada en el control del ciclo celular en la síntesis y reparación del ADN, en la diferenciación celular, en la plasticidad del genoma y en la muerte celular programada <sup>13</sup>. En el ser humano se localiza en el cromosoma 17p13.1 <sup>50</sup>. En los tumores humanos, con cierta frecuencia se observa mutación de ambos alelos del

p53, sugiriendo que se trata de un gen supresor tumoral <sup>51</sup>. Con frecuencia se observa cambio de G a T en el codón 249 del gen p53, inducido por aflatoxina en pacientes con CHC en áreas geográficas donde el VHB y la aflatoxina son factores de riesgo que actúan sinérgicamente <sup>42,52</sup>. En áreas de baja o moderada incidencia de CHC se observan otras alteraciones en el tramo intermedio del codón <sup>50</sup>. La tasa de gen p53 mutado es del 25-50% en pacientes con CHC en regiones con alta exposición a aflatoxina B<sub>1</sub>, 2-4 veces más que en áreas de baja exposición <sup>42,49,52</sup>, lo que sugiere que la mutación del gen supresor p53 juega un papel en la génesis del CHC. Estas mutaciones del gen p53 pueden producir una supresión de la apoptosis, así como las alteraciones de los genes Rb y Bcl-2, que se han relacionado con la carcinogénesis hepática <sup>53</sup>.

## **2.5. Tabaco, anticonceptivos orales y agentes químicos.**

En el momento actual no existen claras evidencias de que el tabaco sea un agente causal de CHC <sup>1</sup>.

En poblaciones con amplio consumo de anticonceptivos orales y con baja prevalencia del VHB, entre un 10-50% de los casos de CHC podrían estar causados por el consumo prolongado de anticonceptivos. Sin embargo, no existen estudios que clarifiquen su papel etiológico <sup>1,2</sup>.

En un estudio realizado en Taiwán se demostró un aumento de 4 veces del riesgo relativo de desarrollar un CHC en pacientes varones con niveles de testosterona elevados <sup>54</sup>.

Recientemente se ha sugerido una posible actividad anticarcinogénica de varios micronutrientes (vitamina A, C, E y beta-carotenos), con una disminución del riesgo de desarrollar CHC en pacientes con altos niveles séricos de retinol o beta-carotenos <sup>13</sup>.

## **2.6. Otras causas de hepatopatía crónica.**

### *2.6.1. Hemocromatosis.*

Este trastorno del metabolismo se puede complicar con CHC en un 30% de aquellos que desarrollan cirrosis <sup>55</sup>. La cirrosis suele ocurrir hacia la 5ª década y el riesgo vital de morir por CHC puede ser de hasta un 45% en algunas series <sup>56</sup>.

### *2.6.2. Tirosinemia.*

En esta enfermedad se puede producir un importante daño hepático por depósito y se puede desarrollar un CHC en el 37% de los pacientes que sobreviven más de 2 años y en todos los pacientes que sobreviven 10 años <sup>11,57</sup>.

### *2.6.3. Déficit de $\alpha$ -1-antitripsina.*

En los pacientes con CHC se encuentra frecuentemente cirrosis asociada al déficit de  $\alpha$ -1-antitripsina, con un riesgo estimado del 10-15% <sup>58</sup>. En un estudio reciente, se examinaron 317 piezas de CHC encontrándose un 6 % de pacientes con la forma heterocigota del déficit, una incidencia mayor que en biopsias hepáticas <sup>59</sup>.

### *2.6.4. Porfiria cutánea tarda.*

Se han descrito casos de CHC en pacientes con esta enfermedad, pero sin embargo se ha comprobado una fuerte asociación con el VHC, con una prevalencia de anti-VHC del 53-91%<sup>1</sup>.

## **2.7. Lesiones histológicas precancerosas.**

### *2.7.1. Cirrosis hepática.*

La cirrosis hepática por sí misma es considerada como una condición precancerosa, aunque el riesgo de transformación maligna depende de la etiología de esta cirrosis. Sin embargo, la cirrosis no es un requisito esencial, ni toda cirrosis lleva irremediablemente a desarrollar un CHC. El mecanismo por el que la cirrosis actúa como factor predisponente del CHC no es bien conocido, pero se supone que participa la secuencia de lesión – necrosis – inflamación – regeneración<sup>4</sup>.

### *2.7.2. Nódulo macrorregenerativo, hiperplasia adenomatosa, nódulo displásico.*

En los nódulos regenerativos o displásicos de bajo grado los hepatocitos normales se disponen en capas, sin atipia y no tienen riesgo de cambio maligno.

Sin embargo, los nódulos displásicos de alto grado, en los que existe mitosis, tienen alto riesgo de transformación maligna, pudiéndose desarrollar fenómenos de nódulo en nódulo. Muchos autores consideran a estos nódulos como carcinomas precoces<sup>60,61</sup>. Los autores japoneses sostienen que la mayoría de los CHCs en hígados

cirróticos se desarrollan a partir de nódulos displásicos, pasando de carcinoma precoz y siguiendo su diferenciación según van creciendo a partir de lesiones de 10-20 mms.

*2.7.3. Displasia de células grandes y displasia de células pequeñas.*

La displasia de células grandes consiste en células grandes, con pleomorfismo celular y multinucleación celular, que se ha visto asociado a cirrosis por VHB y no tanto por VHC. Se ha sugerido que estas células son incapaces de diferenciación posterior y por lo tanto no se consideran precursoras de CHC.

La displasia de células pequeñas se caracteriza por tener una razón núcleo/citoplasma alta, basofilia citoplásmica y tendencia a formar pequeños focos redondeados. Estas células sí incrementan la actividad proliferativa y se sugiere que son células premalignas <sup>2</sup>.

**3. PROGRAMAS DE VIGILANCIA Y DETECCIÓN PRECOZ DEL CHC.**

El desarrollo de CHC es un hecho frecuente durante la evolución de un paciente con cirrosis hepática (incidencia anual de 3-5%) constituyendo la principal causa de muerte en estos pacientes <sup>62</sup>. El 80% de los CHCs asientan en pacientes con cirrosis hepática.

Por otro lado, existen numerosos trabajos en los que se demuestra que los pacientes diagnosticados de CHCs asintomáticos tienen un mejor pronóstico, siendo el tamaño del tumor un importante factor de riesgo para el crecimiento intra y extrahepático del tumor. Cuando el tumor es mayor de 5 cm aumenta la incidencia de metástasis intrahepáticas (60 vs 90 %) y la incidencia de trombosis portal tumoral (40

vs 75 %) <sup>63</sup>. Cuando los síntomas están presentes el CHC es habitualmente mayor de 10 cm y suele presentarse con metástasis <sup>64</sup>.

Teniendo en cuenta estos datos parece lógico plantear la necesidad de realizar programas de vigilancia a los pacientes con cirrosis hepática con objeto de diagnosticar un CHC en un estadio precoz que permita la aplicación de una opción terapéutica potencialmente curativa, mejorando así los resultados de supervivencia de estos pacientes. Son grupos de especial riesgo los pacientes cirróticos con displasia y los pacientes cirróticos con una alfafetoproteína (AFP) persistentemente elevada (riesgo 14 veces mayor de desarrollar CHC) <sup>19</sup>. También se ha postulado que el sexo masculino, la presencia de cifras bajas de albúmina y la elevación de AFP en pacientes cirróticos son factores de riesgo para el desarrollo de CHC <sup>65</sup>. No solo los pacientes cirróticos, sino también aquellos pacientes con hepatitis crónica que presentan un daño hepático importante, tienen un riesgo aumentado de desarrollar CHC y por lo tanto deberían ser sometidos a programas de vigilancia <sup>66</sup>.

En los diferentes programas de vigilancia aplicados se emplean habitualmente dos pruebas diagnósticas:

1. Determinaciones seriadas de AFP.
2. Ecografía abdominal.

Niveles séricos de AFP mayores de 10 ng/ml se detectan en el 75% de los CHCs. Este parámetro también se emplea para monitorizar la respuesta terapéutica, siendo más eficaz que las pruebas de imagen convencionales <sup>67</sup>. Una elevación persistente de la AFP sugiere CHC y los niveles se correlacionan con el tamaño (sensibilidad del 68 % con especificidad del 20 % para CHCs menores de 3 cms) <sup>64</sup>. Sin embargo, niveles normales de AFP se pueden encontrar en el 40% de los CHC, y, por otro lado, se pueden ver elevaciones importantes de la AFP por la propia cirrosis o

agudizaciones del daño hepático sin estar relacionadas con el desarrollo de un tumor. Estableciendo el corte en 100 ng/ml la sensibilidad es del 60 % y la especificidad del 95 % y aumenta si se presenta un aumento progresivo de las cifras de AFP <sup>68</sup>. Bollondi, considerando como patológicas cifras > 20ng/ml, obtiene una sensibilidad del 41 % con una especificidad del 68 % <sup>69</sup>.

La ecografía permite detectar una lesión nodular en el seno de una cirrosis hepática con una sensibilidad del 88 % y con una especificidad el 98 %, pero tiene como inconveniente que es operador dependiente. En la mayoría de los estudios de vigilancia se demuestra que la ecografía tiene una mayor sensibilidad para detectar pequeños CHCs asintomáticos comparado con las determinaciones seriadas de AFP <sup>70</sup>.

La presencia de un resultado positivo con uno de estos tests (presencia de un nódulo en la ecografía o la elevación persistente de las cifras de AFP), que sugiere la presencia de un CHC, requiere la realización de estudios ulteriores para confirmar el diagnóstico mediante TAC helicoidal, TAC-lipiodol, RMN, arteriografía, etc.

Por lo tanto, el objetivo de un programa de vigilancia sería la detección de un tumor en estadio precoz que permita la aplicación de un tratamiento curativo mejorando así los resultados de supervivencia. En la literatura existen opiniones diferentes según los autores en cuanto a la eficacia de los programas de vigilancia en la mejora de los resultados.

Martínez Cerezo, en España, analizó la eficacia de un programa de screening comparando pacientes sometidos a un programa con ecografía cada 6 meses y pacientes diagnosticados de CHC por ecografía sin pertenecer a ningún programa de screening. Comprobó que en los pacientes sometidos al programa de screening se detectó un mayor número de CHCs < 5 cms (46,5 % vs 15,2 %). Por otro lado comprobó que sólo un 5,9% de los pacientes con tumores < 5cms tenían niveles de AFP > 500 ng/ml (cifra

que consideraba diagnóstico de CHC) frente un 29,7 % de los pacientes con tumores > 5cms. Por lo tanto, concluye que el empleo de AFP no es útil para detectar CHCs precoces y que el empleo de programas de screening en pacientes de riesgo, mediante la realización de ecografía cada 6 meses, permite detectar CHCs en estadios más precoces con mayores posibilidades de aplicar tratamientos curativos <sup>71</sup>.

En un estudio realizado por Bolondi con determinación de AFP y ECO cada 6 meses en un grupo de 313 pacientes cirróticos, detectaron 61 CHC (19,5 %) de los que un 68,8% se sometieron a tratamiento potencialmente curativo (cirugía sólo en el 6,5% de los casos). La supervivencia acumulada fue mayor en el grupo de pacientes sometidos a screening (45% a los 3 años) que en el grupo control, sin embargo concluyen que son pocos los pacientes que realmente se pueden beneficiar de un programa de screening y la decisión de aplicarlo o no se debe basar en la prevalencia de la enfermedad de una población y en los recursos de ese país <sup>69</sup>.

En otro estudio realizado por Yuen y cols. en China, empleando AFP y ECO, encuentran que a pesar de que el grupo control tiene menos cirrosis y con menor gravedad, la presencia de CHCs más avanzados disminuye la probabilidad de recibir tratamiento y por lo tanto la supervivencia a largo plazo. Consideran indicado la realización de screening en pacientes con hepatopatía crónica por VHB y VHC que permita detectar tumores en estadios más precoces y por lo tanto aumentar la oportunidad de recibir tratamiento. Sin embargo, consideran que el que esto aumente o no la supervivencia sólo se puede demostrar con estudios prospectivos randomizados, casi imposibles de realizar <sup>72</sup>.

Giannini comprobó que la aplicación de programas de screening no le permite detectar un mayor porcentaje de CHCs curables, aunque sí le permitía detectar CHCs en

pacientes con un estadio evolutivo de su hepatopatía menor lo que hacía mejorar los resultados <sup>73</sup>.

No existe acuerdo en cuanto al intervalo de tiempo de realización de estos tests de screening. En un estudio de coste-beneficio se observa que para detectar un 80 % de los CHCs en un estadio precoz el uso de AFP cada 4 meses, de ECO cada 16 meses o ambos cada 18 meses son iguales en coste-beneficio pero con un coste el doble que HCC precoces detectados con AFP cada 12 meses (que detecta el 70 % de los CHCs) <sup>64</sup>. La pauta más empleada y que parece tener una mejor relación coste-beneficio es la realización de ECO y AFP cada 6 meses <sup>65,66,69</sup>.

Por lo tanto, aunque determinar si los programas de screening aumentan o no la supervivencia sólo se podría demostrar con la realización de estudios prospectivos randomizados, parece razonable aplicarlos en pacientes de alto riesgo de desarrollar CHC con objeto de aumentar la posibilidad de aplicar un tratamiento potencialmente curativo y mejorar así la supervivencia <sup>62,74</sup>.

#### ***4. PROCEDIMIENTOS DE DIAGNÓSTICO DEL CHC.***

Cuando nos enfrentamos a un paciente con un posible CHC los estudios preoperatorios persiguen varios objetivos de cara a plantear una opción de tratamiento curativo: a) confirmar el diagnóstico de CHC; b) determinar la extensión de la enfermedad local y la presencia o no de enfermedad a distancia (que condicionará la posibilidad de curación); c) determinar el estado general del paciente y el riesgo operatorio; d) determinar la función hepática y el grado de reserva funcional que condicionarán las posibilidades de resección.

#### 4.1. Diagnóstico de CHC.

En un paciente cirrótico la presencia de una lesión sólida hiopecoica en la ecografía nos obliga a realizar estudios posteriores con objeto de determinar la naturaleza de dicha lesión.

##### 4.1.1. *Marcadores tumorales.*

La AFP se encuentra elevada en el 80% de los pacientes con CHC <sup>75</sup>. Una determinación aislada elevada no es diagnóstica de CHC, sin embargo, una elevación progresiva en un paciente cirrótico es sugestiva de la presencia de un CHC en el seno de su hepatopatía crónica. Se puede considerar el diagnóstico inequívoco con una determinación aislada  $> 1000$  ng/ml <sup>76</sup>, considerándose como nivel diagnóstico una AFP  $> 200$  ng/ml <sup>77</sup>. Sin embargo, en un estudio reciente se ha comprobado que los niveles de AFP pueden tener diferencias raciales, no siendo sensible para el diagnóstico de CHC en los pacientes africanos americanos con cirrosis por VHC <sup>78</sup>.

En un estudio realizado por Torzilli, solo el 29,9 % de los pacientes tenían un nivel diagnóstico de AFP, mientras que el 45,8 % presentaban una elevación de AFP sin llegar al nivel diagnóstico.

Otros marcadores menos sensibles y específicos que se pueden elevar ante la presencia de un CHC son: PIVKA II, CA19.9 y CEA. La elevación conjunta de AFP y PIVKA se ve en el 50 % de los pacientes con CHC <sup>77</sup>.

Ante un paciente cirrótico, con una lesión sólida en la ecografía y elevación de AFP, el diagnóstico de presunción es el de un CHC y debe someterse al paciente a pruebas de imagen más específicas que permitan confirmar el diagnóstico.

#### 4.1.2. Diagnóstico por imagen.

Las técnicas de imagen juegan varios papeles en el proceso diagnóstico del CHC <sup>79</sup>: a) screening (ecografía); b) confirmación y diferenciación del CHC de otros tumores; c) definición del grado de malignidad; d) estadificación del tumor; e) valoración de la respuesta terapéutica y la presencia de recidiva tumoral.

En la actualidad existen múltiples pruebas de imagen disponibles para el diagnóstico del CHC.

La ecografía es la prueba aplicada en primer lugar por su alta disponibilidad, bajo coste y ser una prueba no invasiva <sup>80</sup>. Recientemente se ha desarrollado la ECO-angiografía (introduciendo microburbujas de CO<sub>2</sub> en la arteria hepática), considerada por algunos el método más eficaz para detectar pequeños CHCs, incluso < 1 cms. (detecta el 95% de los CHCs < 3 cms) <sup>79,81</sup>. Además, permite valorar la vascularización de los nódulos de CHC con resultados similares al CT helicoidal <sup>82</sup>. El ECO-doppler o ECO-doppler color permite diferenciar un nódulo de CHC de un nódulo benigno. Estas técnicas de imagen se basan en la vascularización de los CHCs que tienen un refuerzo arterial periférico, con un relleno homogéneo o en mosaico. Este refuerzo arterial se detecta también con el TAC-helicoidal, que permite diferenciar la fase arterial y portal <sup>80</sup>.

El TAC-lipiodol es el segundo método en la detección de pequeños CHCs hipervasculares. Sin embargo, el lipiodol no se acumula en CHC bien diferenciados en estadio precoz <sup>79</sup>. Tiene un VPP para estadificación preoperatoria del 90 % y permite detectar pacientes que no son candidatos a cirugía <sup>83</sup>.

El TAC con arterio-portografía permite detectar nódulos displásicos, que tienen principalmente una perfusión portal (igual al resto del parénquima en fase arterial y

refuerzo en fase portal) <sup>19</sup>. Un 20% de los CHC bien diferenciados en estadio precoz presentan este mismo patrón vascular <sup>79</sup>. Permite el diagnóstico preoperatorio de un CHC con una sensibilidad del 98 % y especificidad del 90 % <sup>84</sup>.

La RMN no aporta mucho respecto a las pruebas de imagen mencionadas previamente. Usando la RMN dinámica se pueden detectar pequeños CHC hipervasculares. Además, permite el diagnóstico diferencial con hemangioma cavernoso e hiperplasia adenomatosa <sup>80</sup>. El empleo de la angiorresonancia con realce de contraste permite detectar la afectación portal con una sensibilidad del 98 % y especificidad del 99 % <sup>85</sup>.

Con las nuevas pruebas de imagen la angiografía ha perdido utilidad, aunque sigue teniendo validez para detectar metástasis intrahepáticas y, sobre todo, con finalidad terapéutica para la realización de quimioembolización transarterial (QETA) <sup>80</sup>.

Con la tomografía con emisión de positrones, empleando 18-fluordesoxiglucosa, se puede establecer el diagnóstico diferencial de lesiones hepáticas así como valorar características clínicas del CHC (presencia o no de trombosis portal, número de nódulos, etc) <sup>86</sup>. Igualmente, permite valorar la evolución del paciente, al correlacionarse las imágenes obtenidas con el grado de crecimiento del tumor <sup>87</sup>.

El aspecto del CHC en las pruebas de imagen viene condicionado por dos hechos:

- La presencia de cápsula, detectada como un anillo hipoeoico en ECO, de baja densidad en TAC y baja intensidad en RMN.
- La vascularización preferiblemente arterial que da un aspecto en mosaico a la mayoría de los CHC > 3cms, mostrando un realce precoz en las pruebas dinámicas. Sin embargo, un 20% de los CHCs bien diferenciados de pequeño tamaño pueden ser hipovasculares <sup>80</sup>.

Finalmente, el **CHC fibrolamelar** se presenta típicamente como una masa hipervascular bien delimitada con una cicatriz central con o sin calcificación . Debe establecerse el diagnóstico diferencial con la hiperplasia nodular focal empleando para ello la RMN <sup>80</sup>.

#### *4.1.3. Biopsia hepática.*

Con las pruebas mencionadas anteriormente se puede llegar al diagnóstico de CHC sin necesidad de confirmación histológica mediante biopsia con aguja fina. Por lo tanto, ¿es o no es necesaria la realización de esta prueba invasiva no exenta de riesgos?.

Se podría plantear que cuando tenemos una lesión hepática en la ecografía o en el CT, pero con niveles de AFP normales, en un paciente con serología positiva para el VHB o VHC la naturaleza de la lesión se podría confirmar mediante una biopsia hepática. También estaría justificada en pacientes con enfermedad hepática activa, elevación persistente de la AFP pero sin clara lesión en las pruebas de imagen, ya que podría tratarse de un CHC difuso <sup>8</sup>. En los casos en los que la radiología y la elevación de la AFP son claras, no está justificada su realización, que, por otro lado, no está exenta de riesgos (sangrado, metástasis en el trayecto, fugas biliares, falsos positivos) <sup>75,88</sup>.

En la literatura se ha establecido una eficacia de la PAAF para el diagnóstico de CHC del 90-95 %, con un sensibilidad del 85-90 % y especificidad del 100 %. Torzilli y cols. publican un trabajo en el que realizan el diagnóstico de una masa hepática mediante el empleo de marcadores (AFP, CEA, CA19-9, PIVKA), ecografía, TAC de abdomen y arteriografía, empleando el TAC-lipiodol en sospecha de CHC y la RMN con gadolinio en casos dudosos. Alcanzan un diagnóstico correcto del 98,2 %, siendo en

el caso de CHCs del 99,6 %, con una sensibilidad del 100 % y especificidad del 98,8 %. Estos autores concluyen, que se puede alcanzar un diagnóstico correcto de una masa hepática sin necesidad de biopsia hepática, y por lo tanto, el empleo de ésta debe estar limitado <sup>77</sup>.

#### **4.2. Extensión local y a distancia.**

Con las pruebas de imagen mencionadas se puede alcanzar una correcta estadificación tumoral. En los últimos años, para la estadificación tumoral, y con el fin de evitar laparotomías innecesarias, algunos autores proponen el empleo de la ecografía laparoscópica, que permitiría detectar metástasis intrahepáticas, aunque pierde sensibilidad para detectar invasión vascular o extensión a órganos adyacentes <sup>89,90</sup>.

#### **4.3. Estudio de la reserva funcional hepática.**

Un hígado normal puede tolerar resecciones de hasta el 80 % del volumen hepático; sin embargo, un hígado con la función afectada puede no tolerar estas resecciones aumentando así el riesgo de desarrollar insuficiencia hepática postoperatoria, fallo hepático y muerte. La cantidad de hígado que puede ser resecado dependerá de: a) grado de cirrosis del paciente; b) reserva funcional hepática y; c) respuesta reactiva a la agresión quirúrgica. Es importante, por lo tanto, para evitar el desarrollo de esta temible complicación, el estudio de la función hepática y de la reserva funcional previsible y extremar los cuidados intraoperatorios y perioperatorios <sup>91,92</sup>. Existen múltiples posibilidades de estudio.

#### 4.3.1. Investigación clínico-bioquímica.

El nivel de bilirrubina se ha sugerido como el factor independiente pronóstico más importante. Un aumento de dos veces en el nivel de bilirrubina total se considera por algunos autores como contraindicación para la resección quirúrgica <sup>91</sup>. Sin embargo, estudios posteriores no han demostrado este papel.

El sistema de Child-Pugh <sup>93</sup>, clásicamente empleado y con vigencia actualmente, permite valorar la situación funcional del paciente cirrótico y su grado de reserva funcional. Conjuga parámetros analíticos (bilirrubina total, albúmina y actividad de protrombina) y parámetros clínicos (ascitis y encefalopatía), para establecer una clasificación en tres estadios funcionales: A, B y C (Tabla 1). Se considera que es posible la resección en todos los pacientes Child A y algunos Child B seleccionados, no así en los C <sup>8</sup>.

| <i>Tabla 1: Clasificación de Child-Pugh</i> <sup>93</sup> |           |                  |              |
|---|-----------|------------------|--------------|
| Encefalopatía   | Ausente   | I-II             | III-IV       |
| Ascitis   | Ausente   | Respuesta al tto | No respuesta |
| Bilirrubina   | < 2 mg/dl | 2 – 3 mg/dl      | > 3 mg/dl    |
| Albúmina  | > 3,5 g/l | 3,5 – 2,8 g/l    | < 2,8 g/l    |
| Act. protrombina  | > 70 %    | 70 – 50 %        | < 50 %       |
| <b>Factores</b>   | <b>1</b>  | <b>2</b>         | <b>3</b>     |
| A: 5-6 puntos / B: 7-9 puntos / C: 10-15 puntos           |           |                  |              |

#### 4.3.2. Tests dinámicos.

Los estudios funcionales utilizan sustancias que normalmente son rápidamente captadas y metabolizadas o eliminadas por los hepatocitos. Las tasas de metabolismo y eliminación están disminuidas en el hígado cirrótico. Unas sustancias reflejan cambios en la microcirculación hepática y la disminución en el flujo sanguíneo hepático que

ocurre en la cirrosis. Otras sustancias son menos afectadas por los cambios en el flujo hepático y su metabolismo es un indicador más eficaz de la masa de hepatocitos funcionante <sup>94</sup>.

El test empleado más comúnmente es el aclaramiento de verde de indocianina. El verde de indocianina es un pigmento aniónico que se une a las lipoproteínas plasmáticas, es rápidamente eliminado por el hígado y se excreta sin conjugar en la bilis. El aclaramiento hepático está limitado tanto por el flujo sanguíneo como por la capacidad de captación de los hepatocitos. Por lo tanto, tras su administración intravenosa, la cinética de su desaparición del plasma puede ser usado para estimar la reserva funcional hepática en pacientes con cirrosis. Se considera que se puede hacer una resección hepática mayor con seguridad con una retención en plasma de verde de indocianina menor del 14 – 15 % a los 15 minutos y una resección hepática menor con valores menores del 23 %. Muchos autores consideran este test, expresándolo como el porcentaje retenido a los 15 minutos, como el más eficaz para valorar la reserva funcional hepática preoperatoriamente <sup>95</sup>.

Los tests del aliento de la aminopirina y de la fenilalanina son tests no invasivos y simples. El paciente ingiere por vía oral una dosis de aminopirina marcada con <sup>14</sup>C o de fenilalanina marcada con <sup>13</sup>C y luego respira en un aparato que recoge el dióxido de carbono expirado. La cantidad de <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> o <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> se usa para calcular el porcentaje de la dosis inicial de aminopirina o fenilalanina que ha sufrido desmetilación u oxidación hepática. Existen estudios que demuestran que la capacidad de oxidación de la fenilalanina se reduce en función de la gravedad del daño hepático (según la clasificación de Child-Pugh, o la retención de verde de indocianina), y por lo tanto este test es útil para valorar la reserva funcional <sup>96</sup>. Sin embargo, otros estudios no han mostrado tal eficacia <sup>95</sup>.

Otro método es la administración de una dosis de *lidocaína intravenosa* para determinar la proporción de metabolismo microsomal hepático de la lidocaína. Sin embargo, no ha demostrado ser tan eficaz como otros tests para predecir la reserva funcional hepática en pacientes cirróticos <sup>97</sup>.

Un estudio reciente emplea la *razón de hipurato*, como una medida de la conjugación de glicina del ácido paraaminobenzoico por el hígado, como estudio preoperatorio de reserva funcional hepática. En dicho estudio, la razón de hipurato muestra una mejor correlación con el desarrollo de cierto grado de insuficiencia hepática postoperatoria que la retención de verde de indocianina, permitiendo una mejor selección de los pacientes cirróticos candidatos a resección <sup>98</sup>.

Más innovadoras son pruebas de medicina nuclear. El empleo de imágenes de *tomografía por emisión de fotones tras la administración de <sup>99m</sup>Tc galactosil-seroalbúmina* ha mostrado buena correlación con otros estudios funcionales como la retención de verde de indocianina. Asimismo, ha mostrado buena correlación con el desarrollo de fallo hepático postoperatorio y con la función hepática postoperatoria predecible tras una resección hepática. Por ello, es útil para determinar la reserva funcional hepática en pacientes con daño hepático crónico <sup>99,100</sup>. Finalmente, el empleo de *PET con agua marcada con <sup>15</sup>O* es un método no invasivo que permite medir el flujo sanguíneo portal y arterial hepático y muestra buena correlación con estudios de función hepática <sup>101</sup>.

#### 4.3.3. Estudio volumétrico con TAC y laparoscopia.

Recientemente se han introducido los estudios volumétricos mediante el empleo de TAC helicoidal que permiten hacer una valoración bastante exacta del volumen

hepático y del volumen hepático residual tras la supuesta resección. Se ha demostrado una correcta correlación con los niveles de retención de verde de indocianina <sup>102,103</sup>.

También se ha empleado la laparoscopia para valorar el grado de cirrosis hepática y la cantidad de parénquima remanente tras una supuesta resección en pacientes con una función hepática marginal, investigada con los estudios anteriores <sup>89</sup>.

A pesar de todos estos medios diagnósticos es muy difícil asegurar que un paciente no va a morir por fallo hepático postoperatorio ya que a veces el remanente hepático no funciona adecuadamente por diferentes motivos; y, por otra parte, la demanda postoperatoria de función hepática puede verse incrementada por diferentes causas como el propio trauma quirúrgico, la presencia de complicaciones infecciosas, etc, pudiendo llevar al desarrollo de una insuficiencia hepática postoperatoria <sup>8</sup>.

## **5. SISTEMAS DE ESTADIFICACIÓN CON FINALIDAD PRONÓSTICA.**

A lo largo de los años se han presentado una serie de sistemas de estadificación, tanto funcionales como de extensión tumoral, con finalidad pronóstica que nos ayudarán a predecir la evolución a largo plazo del paciente y así a seleccionar la opción de tratamiento más conveniente para cada caso particular.

Un sistema de clasificación clásico, pero con vigencia en la actualidad, que permite establecer la situación funcional del paciente, es la clasificación de Child-Pugh (ver tabla 1). Nos permite diferenciar los pacientes con buena función hepática (Child A), de los que tienen una función hepática alterada (Child B ó C) <sup>8,93</sup>.

Combinando la situación funcional del paciente (cifras de albúmina y bilirrubina y presencia de ascitis) y el estado del tumor (ocupación por el tumor de más o de menos del 50 % volumen hepático) se emplea la clasificación de Okuda <sup>104</sup>, expuesta en la

tabla 2, que permite clasificar a los pacientes en tres estadios (I, II y III), con un pronóstico peor en sentido creciente.

Sin embargo, se ha demostrado que los principales factores que condicionan la evolución a largo plazo del paciente y la incidencia de recidiva tumoral son los relacionados con el tumor (tamaño tumoral, número de nódulos, presencia de invasión vascular, metástasis a distancia, etc). Por ello se han ideado múltiples clasificaciones morfológicas con finalidad pronóstica.

| <b>Tabla 2: Clasificación de Okuda<sup>104</sup></b> |                   | <b>Estadificación</b> |                 |
|--|-------------------|-----------------------|-----------------|
| <b>Variable</b>                                      | <b>Puntuación</b> | <b>I</b>              | <b>0 puntos</b> |
| Tamaño tumoral > 50 % volumen hepático               | 1 punto           | <b>II</b>             | 1-2 puntos      |
| Ascitis  | 1 punto           | <b>III</b>            | 3-4 puntos      |
| Albúmina < 3 g/dl                                    | 1 punto           |                       |                 |
| Bilirrubina > 30 M/l                                 | 1 punto           |                       |                 |

En este sentido, un sistema de estadificación tumoral de consenso, ampliamente empleado, lo representa la clasificación TNM de la International Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) <sup>105</sup>, que solo tiene en cuenta variables relacionadas con el tumor (tabla 3). Se basa en considerar variables relacionadas con el tumor (T) como el tamaño tumoral, número de nódulos y la presencia o no de invasión vascular; la presencia o no de afectación ganglionar (N); y la presencia o no de metástasis a distancia (M). En función de la unión de estas tres variables obtenemos una estadificación de los pacientes en cuatro estadios con un pronóstico progresivamente peor en sentido creciente. Sin embargo, se ha observado que es difícil establecer una estadificación correcta de manera preoperatoria, con las pruebas diagnósticas habituales, y con frecuencia nos encontramos pacientes infraestadificados y, más raramente, sobreestadificados cuando se realiza el examen histológico (pTNM). Por otro lado, múltiples estudios han comprobado que no tiene una fiabilidad pronóstica exacta, especialmente en los estadios intermedios, tanto en pacientes trasplantados <sup>106,107,108</sup> como en pacientes con resección parcial <sup>109,110,111</sup>, ya que engloba en el mismo grupo a

pacientes con características tumorales muy diferentes que hacen que varíe el pronóstico a largo plazo. Por ello en los últimos años se han ideado modificaciones de esta clasificación.

**Tabla 3: Clasificación TNM de la UICC** <sup>105</sup>

|                |  |
|----------------|--|
| <b>T</b>       |  |
| <b>1</b>       | Tumor solitario ≤ 2cms sin invasión vascular   |
| <b>2</b>       | Tumor solitario ≤ 2 cms con invasión vascular.<br>Múltiples nódulos ≤ 2 cms en un solo lóbulo hepático sin invasión vascular.<br>Tumor solitario > 2 cms sin invasión vascular                               |
| <b>3</b>       | Tumor solitario > 2cms con invasión vascular<br>Múltiples nódulos ≤ 2 cms en un solo lóbulo hepático con invasión vascular<br>Múltiples nódulos > 2 cms en un solo lóbulo hepático sin/con invasión vascular |
| <b>4</b>       | Múltiples nódulos en ambos lóbulos hepáticos<br>Invasión vascular de la primera rama portal o suprahepática.<br>Invasión de órganos adyacentes o perforación.  |
| <b>N</b>       |  |
| <b>0</b>       | Ausencia de metástasis linfáticas  |
| <b>1</b>       | Presencia de metástasis linfáticas   |
| <b>M</b>       |  |
| <b>0</b>       | Sin metástasis a distancia   |
| <b>1</b>       | Con metástasis a distancia   |
| <b>Estadio</b> | <b>Factor</b>  |
|                | <b>T</b> <b>N</b> <b>M</b>   |
| <b>I</b>       | 1      0      0  |
| <b>II</b>      | 2      0      0  |
| <b>III</b>     | 3      0      0<br>1-3      1      0   |
| <b>IV-A</b>    | 4      0-1      0  |
| <b>IVB</b>     | 1-4      0-1      1  |

Así el grupo de Pittsburgh, analizando solo pacientes que reciben un trasplante hepático, propone un nuevo sistema de estadificación (tabla 4) considerando las mismas variables patológicas recogidas en la clasificación TNM, que tuvieron significación estadística en cuanto al pronóstico en su estudio, pero agrupando los estadios de diferente forma. Comprobaron que esta clasificación se ajusta mejor que la TNM a la evolución a largo plazo de los pacientes <sup>106</sup>. Este mismo grupo, tras analizar los factores pronósticos en un grupo de 344 pacientes con CHC sometidos a trasplante hepático y calcular los riesgos relativos de cada uno de ellos (localización bilateral, tamaño

tumoral mayor de 2 cm e invasión vascular), proponen una puntuación de riesgo que va desde el grado 1, en el que están ausente los tres factores de riesgo, al grado 4, en el que están presentes los tres factores de riesgo en su nivel más elevado (tumor bilateral, mayor de 5 cm y con invasión vascular macroscópica); además, existe un grado 5 para los pacientes con márgenes quirúrgicos positivos, afectación ganglionar o metástasis. Comprueban que esta estadificación se ajusta mejor que la clasificación TNM con la evolución a largo plazo de los pacientes <sup>107</sup>.

**Tabla 4: Nuevo sistema de estadificación de Pittsburg** <sup>106</sup>

| Estadio     | Invasión Vascular | Lóbulo     | Tamaño tumor | Afectación linfática | Metástasis |
|-------------|-------------------|------------|--------------|----------------------|------------|
| <b>I</b>    | No                | Unilobar   | Cualquiera   | No                   | No         |
|             | No                | Bilobar    | ≤ 2 cms      | No                   | No         |
|             | Micro             | Cualquiera | ≤ 2 cms      | No                   | No         |
| <b>II</b>   | Micro             | Unilobar   | > 2 cms      | No                   | No         |
| <b>IIIA</b> | No                | Bilobar    | > 2 cms      | No                   | No         |
| <b>IIIB</b> | Micro             | Bilobar    | > 2 cms      | No                   | -          |
| <b>IVA</b>  | Macro             | Cualquiera | Cualquiera   | No                   | No         |
| <b>IVB</b>  | Cualquiera        | Cualquiera | Cualquiera   | Sí                   | Sí         |
|             | Cualquiera        | Cualquiera | Cualquiera   | Sí                   | No         |
|             | Cualquiera        | Cualquiera | Cualquiera   | No                   | Sí         |

De igual forma, pero en pacientes sometidos a resección parcial, y teniendo en cuenta la importancia pronóstica que representa la presencia de invasión vascular, como veremos más adelante, Izumi propone una modificación de la clasificación TNM: en el estadio 1 considera cualquier tumor solitario sin invasión vascular (independientemente del tamaño); en el estadio 2 los tumores solitarios con invasión vascular y cualquier tumor múltiple; en el estadio 3 cualquier tumor con invasión de una rama portal principal o una rama principal de las venas suprahepáticas y cualquier tumor con adenopatías afectadas; y finalmente, en el estadio 4 cualquier tumor con metástasis a distancia (110). Estudios posteriores han demostrado que esta modificación de la clasificación TNM es superior que la propia clasificación UICC TNM para determinar

la evolución a largo plazo de los pacientes cirróticos con CHC sometidos a resección quirúrgica <sup>109,111</sup>.

Basándose también en la clasificación UICC TNM, los cirujanos orientales introducen modificaciones de la misma, considerando las mismas variables relacionadas con el tumor. Sin embargo, en algún estudio no se ha demostrado la superioridad de dicha clasificación con respecto a los sistemas de estadificación occidentales (CLIP (grupo italiano) y UICC TNM) <sup>112,113</sup>. En la Universidad de Hong Kong han ideado un nuevo sistema de clasificación denominado CUPI (Chinese University Prognostic Index) añadiendo al sistema TNM variables como la bilirrubina total, ascitis, cifras de fosfatasa alcalina y de AFP y enfermedad asintomática al diagnóstico, que consideran que es más discriminante que los sistemas TNM y CLIP adecuándose mejor a la evolución a largo plazo, aunque necesita validarse con estudios posteriores <sup>114</sup>.

El grupo de Barcelona propone un sistema de estadificación en el que integra los sistemas de clasificación anteriormente descritos, considerando variables morfológicas y funcionales (tabla 5). En su opinión, este nuevo sistema de estadificación se correlaciona bien con la evolución a largo plazo de los pacientes con CHC y permite seleccionar la mejor opción de tratamiento en cada caso. Considera un estadio precoz (A) que incluye a los pacientes sin síntomas debidos al tumor (PST 0), que a su vez es subdividido en 4 estadios: A1) Tumor solitario, Okuda I, sin hipertensión portal y con bilirrubina normal; A2) Tumor solitario, Okuda I, con hipertensión portal y bilirrubina normal; A3) Tumor solitario, Okuda I, con hipertensión portal y bilirrubina elevada; A4) Menos de 3 nódulos menores de 3 cms, Okuda I-II y Child A-B. En el estadio intermedio (B) se incluyen los pacientes sin síntomas tumorales (PST 0), pero con un tumor grande multinodular, Okuda I-II y Child A-B. En el estadio avanzado (C) los pacientes tienen síntomas tumorales (PST 1-2) o presentan invasión vascular o

crecimiento extrahepático, siendo Okuda I-II y Child A-B. Por último, consideran un estadio terminal (D) donde incluyen a los pacientes con síntomas PST 3-4 u Okuda III o Child C, independientemente del estado del tumor <sup>115</sup>.

**Tabla 5: Sistema de estadificación BCLC <sup>115</sup>**

| Estadio              | PST | Estadio tumoral                               | Okuda  | Estado funcional hepático        |
|----------------------|-----|---|--------|----------------------------------|
| <b>A: Precoz</b>     |     |   |        |                                  |
| A1                   | 0   | Solitario                                     | I      | Presión Portal y Bilirrub normal |
| A2                   | 0   | Solitario                                     | I      | HP y Bilirrubina Normal          |
| A3                   | 0   | Solitario                                     | I      | HP y Bilirrubina elevada         |
| A4                   | 0   | < 3 nod < 3 cms                               | I – II | Child A – B                      |
| <b>B: Intermedio</b> | 0   | Grande y multinodular                         | I – II | Child A – B                      |
| <b>C: Avanzado</b>   | 1-2 | Invasión vascular o crecimiento extrahepático | I – II | Child A – B                      |
| <b>D: Terminal</b>   | 3-4 | Cualquiera                                    | III    | Child C                          |

El grupo italiano para el estudio del CHC analizan un grupo de 435 pacientes con CHC y determinan las variables que tienen influencia la evolución a largo plazo, proponiendo un nuevo sistema de estadificación llamado CLIP (tabla 6). Establecen una puntuación de 0 a 6 integrando cuatro variables: estadio Child – Pugh, nivel de AFP preoperatoria, situación del tumor y existencia de trombosis portal. Demuestran que existe una buena correlación con la evolución a largo plazo <sup>116</sup>. En un estudio de la Universidad de Toronto comprueban que este sistema de estadificación se adapta mejor que la clasificación de Okuda, con una supervivencia a 5 años del 67 % para los pacientes con estadio CLIP 0 frente a un 35 % para los pacientes Okuda I. Comprobaron también, que la clasificación de Okuda fallaba en detectar los pacientes de muy mal pronóstico, que sí los detectaba la clasificación Italiana (CLIP > 4) <sup>117</sup>. Otros trabajos confirman la adecuación de la estadificación CLIP con el pronóstico de los pacientes con CHC sometidos a resección parcial <sup>118,119,120</sup>. Sin embargo, el grupo

japonés para el estudio del CHC, considera que este sistema de estadificación no es adecuado porque no puede discriminar entre los estadios 4 a 6, la situación tumoral en el estadio más precoz es demasiado avanzada no pudiendo detectar los pacientes que se beneficiarían de un tratamiento agresivo, y, en tercer lugar, el 80 % de los pacientes en la mayoría de las series se engloban en los estadios 0 – 2, indicando la poca capacidad para estratificar. Por ello proponen un nuevo sistema (JIS) que integra la clasificación de Child-Pugh (A, puntuación 0; B, puntuación 1; C, puntuación 2) y la modificación japonesa de la clasificación TNM (estadio I, puntuación 0; estadio II, puntuación 1; estadio III, puntuación 2; estadio IV, puntuación 3), considerando que tiene más capacidad de estratificación que el sistema CLIP y que se ajusta mejor con la evolución a largo plazo <sup>121</sup>.

**Tabla 6: Sistema de estadificación CLIP** <sup>116</sup>

| Variables        | Scores                       |                                |                          |
|------------------|------------------------------|--------------------------------|--------------------------|
|                  | 0                            | 1                              | 2                        |
| Estadio Child    | A                            | B                              | C                        |
| Estadio Tumor    | Uninodular y extensión ≤ 50% | Multinodular y extensión ≤ 50% | Masivo o extensión > 50% |
| AFP (ng/dl)      | < 400                        | ≥ 400                          |                          |
| Trombosis portal | No                           | Sí                             |                          |

Por último, para la selección de los pacientes candidatos a trasplante hepático se han establecido una serie de criterios basándose en el número de nódulos tumorales, el tamaño de los mismos y la presencia de invasión vascular (Criterios de Milán y Criterios de California). Según los criterios de Milán, propuestos por Mazzaferro, son candidatos a trasplante hepático los pacientes con CHC con un nódulo único de 5 cm o menos, o con dos o tres nódulos de un tamaño no mayor de 3 cm <sup>122</sup>. Estos criterios son ampliados por la Universidad de California que considera como candidatos a trasplante los pacientes con un nódulo único no mayor de 6,5 cm o no más de 3 nódulos, siendo el mayor de menos de 4,5 cm y no sumando más de 8 cm entre todos, sin presencia de

invasión vascular <sup>123</sup>. En algunos trabajos se demuestra que estos criterios se adaptan mejor que los criterios de Milán con la evolución a largo plazo de los pacientes trasplantados por CHC, aportando la ventaja sobre la modificación de Pittsburgh de la clasificación TNM de no precisar biopsia para determinar la invasión vascular <sup>123</sup>.

## **6. OPCIONES TERAPÉUTICAS EN EL CARCINOMA HEPATOCELULAR.**

Tradicionalmente el tratamiento del CHC es la resección quirúrgica, pero al tener en cuenta que la mayoría de los CHCs asientan en pacientes con cirrosis hepática, son pocos los pacientes que se benefician de este tratamiento (10 – 37%). Últimamente, para tumores pequeños en pacientes cirróticos, se ha planteado el trasplante hepático que consigue buenos resultados de supervivencia, disminuyendo la tasa de recidiva tumoral. Pero aún así, son pocos los pacientes que se pueden beneficiar de estas opciones de tratamiento potencialmente curativo por lo que se han ideado múltiples opciones de tratamiento para poder ofrecer a estos pacientes con tumores en principio irresecables o que no cumplen los criterios de trasplante hepático. Por lo tanto, las opciones terapéuticas con las que contamos al enfrentarnos a un paciente con CHC son:

- Resección quirúrgica
- Trasplante hepático
- Tratamiento sistémico
  - Quimioterapia
  - Radioterapia
  - Inmunoterapia
  - Hormonoterapia
- Tratamiento locorregional

- Tratamiento regional transarterial
  - Quimioembolización
  - Radioterapia transarterial
- Terapias ablativas locales
  - Inyección percutánea de etanol
  - Inyección percutánea de ácido acético
  - Crioterapia
  - Microondas
  - Terapia con laser
  - Radiofrecuencia
- Tratamiento sintomático.

Es función del cirujano el decidir qué opción de tratamiento es la más adecuada para un paciente concreto en función, no solo de las características del tumor (tamaño, número de nódulos y localización), sino también de las características del paciente (estado general, presencia o no de cirrosis hepática y grado de reserva funcional hepática). El objetivo es conseguir la mayor supervivencia posible con la menor tasa de recidiva, pero teniendo en cuenta la morbimortalidad de la técnica elegida, para evitar el desarrollo de fallo hepático postoperatorio<sup>68,76,124,125,126,127,128,129,130,131,132,133,134,135,136,137,138,139,140</sup>.

Teniendo en cuenta todas estas opciones de tratamiento que ofrecer a un paciente con un CHC, y en función de la situación del tumor y de la reserva funcional del paciente, se han propuesto diferentes algoritmos de tratamiento. Izjermans, en función del tamaño tumoral y de la clasificación de Child-Pugh propone la siguiente pauta de tratamiento: la resección es la primera opción de tratamiento para pacientes con tumores pequeños (hasta 8 cm) y con buena función hepática (Child A); cuando el

tumor es menor de 5 cm y la función hepática está alterada (Child B o C) propone el trasplante hepático; y finalmente, para tumores de 5 – 8 cm de localización con estadio Child A pero de localización central y tumores mayores de 5 cm con estadio Child B o C propone tratamiento paliativo (inyección percutánea de etanol o QETA) <sup>68</sup>.

En un sentido similar Martínez Cerezo plantea una pauta de tratamiento para pacientes con un CHC único de pequeño tamaño: si la función hepática está conservada realizar resección; si está alterada y no existe contraindicación para el trasplante hepático propone éste, ahora bien, si está contraindicado el trasplante se plantea tratamiento paliativo mediante alcoholización si es menor de 4 cm o embolización si es mayor de 4 cms <sup>126</sup>.

Por último, el grupo de Barcelona ofrece una pauta de tratamiento en función del sistema de clasificación de Barcelona (BCLC) de tal forma que los pacientes candidatos a resección son los pacientes con un estadio precoz, con un tumor solitario y con una presión portal y bilirrubina normales; cuando la presión portal o la bilirrubina están alteradas, o cuando existen menos de 3 nódulos menores de 3 cms y no existen enfermedades asociadas proponen el trasplante hepático y si existen enfermedades asociadas aplican radiofrecuencia o inyección percutánea de etanol; para los pacientes con estadio intermedio emplean la QETA; para los pacientes con estadio avanzado los nuevos agentes y opciones de tratamiento y; finalmente, solo proponen tratamiento sintomático para los pacientes con estadio terminal <sup>115,131</sup>.

A lo largo del siguiente capítulo vamos a analizar las diferentes opciones de tratamiento que podemos ofrecer a un paciente con CHC, estableciendo las indicaciones de cada modalidad de tratamiento.

## **6.1. Modalidades de tratamiento medico sistémico.**

### *6.1.1. Quimioterapia sistémica y transarterial.*

En 1975, Olweny publica unos resultados esperanzadores con el empleo de adriamicina administrada intravenosamente en 14 pacientes con CHC observando una respuesta en todos los pacientes con regresión total del tumor en 3 de ellos <sup>141</sup>. Sin embargo, estudios posteriores, generalmente series pequeñas, empleando toda clase de agentes quimioterápicos aislados (adriamicina, cisplatino, 5-fluoruracilo, gencitabina epirrubicina, paclitaxel) <sup>142</sup> o en combinación (5-fluoruracilo+eniluracilo) <sup>143</sup>, triple terapia, combinaciones con interferón alfa ..., han mostrado pobres resultados <sup>144</sup>.

El empleo aislado de epirrubicina obtiene una respuesta del 9 % con estabilización de la enfermedad en un 36 %, especialmente en el subgrupo de pacientes con niveles bajos (< 50 ng/ml) de AFP previo al tratamiento <sup>145</sup>. Cuando se combina con etopósido aumenta la respuesta (36 % de respuesta parcial) pero también aparece toxicidad hematológica de manera importante <sup>146</sup>. En un estudio reciente, sobre 21 pacientes con CHC irreseccable, empleando la poliquimioterapia con epirrubicina, cisplatino y 5-fluoruracilo encontraron solo 3 respuestas objetivas (14,5 %), con una supervivencia media de 10 meses <sup>147</sup>.

Una de las series más largas publicadas, que emplean la combinación de cisplatino, doxorubicina, 5-fluoruracilo e interferón-alfa, presenta una respuesta en el 16,8 % de los pacientes, pero observan que son factores predictivos de respuesta la ausencia de cirrosis, el bajo nivel de bilirrubina total y la presencia de una serología positiva para el virus de la hepatitis C. Por lo tanto, este grupo de pacientes, donde

observan una respuesta del 50 %, podría beneficiarse del tratamiento poliquimioterápico <sup>148</sup>.

En los últimos años se ha ensayado el empleo de gencitabina, que ha demostrado resultados aceptables en otros tumores sólidos, para el tratamiento de pacientes con CHC irresecables. Múltiples estudios demuestran que la respuesta obtenida es pobre (5 – 10% de respuesta parcial) consiguiendo estabilizar el tumor en un 30 % de los casos, con un desarrollo importante de toxicidad, fundamentalmente hematológica que en algunas series es de hasta un 30 % de los casos <sup>149,150,151</sup>.

Con objeto de conseguir mejores resultados se han aplicado los agentes quimioterápicos de modo invasivo, bien mediante inyección intratumoral guiado por TAC, o inyección intraarterial. Voghl presenta 9 pacientes tratados con inyección intratumoral de cisplatino y epinefrina obteniendo un buen control local del tumor <sup>152</sup>. Chung utiliza la combinación de cisplatino en infusión intraarterial con la administración sistémica de interferón-alfa y la compara con la infusión aislada de cisplatino en 68 pacientes con CHC y trombosis portal obteniendo respuesta parcial en el 33 % de los pacientes tratados con la combinación frente a un 14 % con cisplatino <sup>153</sup>.

Estos pobres resultados con el empleo de agentes quimioterápicos en el tratamiento de pacientes con CHC se han intentado explicar por la presencia de una glicoproteína-p en estos tumores que podría ser responsable de la resistencia, ya que se ha comprobado que la respuesta a la quimioterapia es inversamente proporcional a la presencia de la glicoproteína-p <sup>154</sup>.

Por lo tanto, hoy por hoy, como quedó reflejado en la Conferencia de Barcelona sobre diagnóstico y tratamiento del CHC (2002), la quimioterapia ha conseguido pobres resultados en cuanto a la respuesta tumoral, con una alta toxicidad, por lo que su

impacto sobre la supervivencia es prácticamente nula y solo se debe aplicar en pacientes incluidos en ensayos clínicos en fase II o estudios aleatorizados <sup>155</sup>.

### *6.1.2. Radioterapia externa.*

La radioterapia externa sería otra opción a considerar en el tratamiento de pacientes con CHC irresecables. Sin embargo, no podemos olvidar, que a dosis superiores a 3000 rads se pueden producir alteraciones importantes en la función hepática por el desarrollo de hepatitis rádica <sup>144,156</sup>. En un estudio autopsico con dosis total en el tumor de 50-70 Gy se observó que se obtenía una respuesta parcial en el 33 % de los pacientes, pero con una disminución del tejido hepático no tumoral en todos los pacientes, comprobándose en el examen histológico que existían células tumorales viables en todos los casos <sup>157</sup>. En los últimos años se han desarrollado nuevas técnicas de radioterapia externa que consiguen buenas respuestas en cuanto al control tumoral con una mejor tolerancia hepática como son la radioterapia externa tridimensional <sup>158</sup> y la radioterapia con emisión de protones <sup>159</sup>.

Se ha empleado la radioterapia externa en combinación con otras modalidades terapéuticas con objeto de mejorar los resultados. Su uso en combinación con quimioterapia sistémica como inducción y posterior infusión intraarterial de cisplatino presenta una respuesta del 43 % y una baja toxicidad <sup>160,161</sup>. El empleo de radioterapia en combinación con QETA presenta mejores resultados que la radioterapia aislada en un estudio de Cheng <sup>162</sup>.

Otro planteamiento ha sido el empleo de radioterapia externa en pacientes con CHC irresecable y trombosis portal tumoral, con objeto de controlar el trombo tumoral, observándose una buena respuesta con disminución o desaparición del trombo hasta en

el 50 % de los casos <sup>163,164</sup>. Finalmente, el empleo de la radioterapia externa puede ser una opción válida en el tratamiento de las metástasis extrahepáticas del CHC, para mejorar la calidad de vida de los pacientes <sup>165</sup>.

Como se describe en el capítulo de tratamiento locorregional del CHC, el uso de la radioterapia interna (agentes isotópicos asociados a lipiodol) parece obtener mejores resultados que la radioterapia externa con disminución de la toxicidad, siendo, por tanto, muy limitado el papel actual de la radioterapia externa.

### *6.1.3. Hormonoterapia.*

Basándose en la detección de receptores estrogénicos y androgénicos en los CHCs, que se han implicado en la patogénesis, se han empleado fármacos antiandrógenos y antiestrógenos con resultados desalentadores. Incluso, en un estudio de Boix no se encontró relación en cuanto a la expresión de receptores y los resultados con la terapia hormonal <sup>166</sup>.

Inicialmente se emplearon múltiples fármacos antiestrogénicos con malos resultados tanto en respuesta tumoral como en mejora de la supervivencia <sup>167,168</sup>. En un estudio empleando megestrol sí se apreció una respuesta tumoral en pacientes con CHC con receptores estrogénicos, con aumento en la supervivencia <sup>169</sup>.

Más esperanzadores son los resultados obtenidos con el empleo de fármacos antiandrógenos. Existen múltiples estudios con resultados dispares con el empleo de tamoxifeno. En un estudio de Martínez Cerezo tratando 20 pacientes con tamoxifeno, presenta una mejora significativa de la supervivencia <sup>168</sup>. Sin embargo, estudios posteriores no han demostrado estos resultados positivos <sup>167,170</sup>. En un estudio multicéntrico randomizado empleando tamoxifeno para el tratamiento de pacientes con

CHC irresecable, a diferentes dosis, no se demostró ningún beneficio de la terapia hormonal en cuanto a la respuesta tumoral, aumento de supervivencia ni aumento de la calidad de vida, concluyendo que no está justificada esta terapia <sup>171</sup>. Se han empleado otros fármacos antiandrogénicos como la flutamina y acetato de ciproterona también con pobres resultados <sup>172,173</sup>.

En los últimos tiempos y alentados por el resultado del tratamiento con octeotrido en otros tumores sólidos, como tumores pancreáticos, se ha planteado el empleo de este fármaco en el tratamiento del CHC. Los estudios son limitados e, igualmente, con resultados dispares, pero por lo general no parece demostrarse ningún beneficio ni en control del tumor ni en supervivencia <sup>174,175,176</sup>.

Con los resultados obtenidos, y de acuerdo con la conferencia de Barcelona, la terapia hormonal no tiene ningún papel en el tratamiento de pacientes con CHC irresecable <sup>155</sup>.

#### *6.1.4. Inmunoterapia.*

Se ha observado una correlación positiva entre la presencia de una inmunidad celular intacta y un pronóstico más favorable en múltiples tumores malignos. Basándose en este principio, la modulación de la inmunidad podría jugar un papel en el tratamiento de los pacientes con CHC <sup>156,177</sup>.

En la última década se han publicado múltiples estudios limitados empleando diferentes tipos de inmunomoduladores como alternativa terapéutica para los pacientes con CHC. Existen estudios en los que se ha empleado el interferon alfa, solo <sup>178</sup> o en combinación con agentes quimioterápicos <sup>179,180</sup>, con pobres resultados en cuanto a respuesta tumoral (3-10 %) y supervivencia a largo

plazo, con una toxicidad moderada. También se ha empleado el interferon beta en combinación con mitoxantrone con pobres resultados <sup>181</sup>.

Otras líneas de investigación han empleado la interleukina-2 recombinante (IL-2), en combinación (quimioinmunoterapia), con resultados igualmente pobres y dispares. Un estudio que emplea IL-2 subcutánea en combinación con melatonina presenta una respuesta del 36 % con pocos efectos secundarios <sup>182</sup>. Otros estudios empleando IL-2 en combinación con células activadas y agentes quimioterápicos presentan escasas respuestas tumorales <sup>183,184</sup>. El empleo de beta2-TGF presenta resultados similares <sup>185</sup>.

En los últimos años se están empleando diferentes líneas celulares manipuladas genéticamente (células asesinas inducidas por citoquinas, células dendríticas), con resultados alentadores <sup>186,187</sup>. Sin embargo, todos estos estudios son limitados y se necesita mayor experiencia, con estudios prospectivos randomizados, para clarificar el papel real de estas modalidades terapéuticas en el tratamiento de pacientes con CHC.

Como conclusión, todas estas modalidades terapéuticas solo tienen cabida en el contexto de ensayos clínicos o estudios randomizados, y su uso no debe estandarizarse en el arsenal terapéutico ofrecido a los pacientes con CHC.

## **6.2. Tratamiento invasivo locorregional del CHC.**

### *6.2.1. Quimioembolización transarterial (QETA).*

Es una terapia regional ampliamente usada para el tratamiento de CHCs irresecables desde 1980. Consiste en la inyección de lipiodol (aceite iodado) y de agentes quimioterápicos (doxorubicina, cisplatino o mitomicina C) a través de la arteria nutricia del tumor, seguida de la embolización arterial con partículas de gelatina

(gelfoan) u otras partículas. Se han empleado la embolización arterial o la quimioterapia arterial aisladas pero con pobres resultados <sup>188</sup>. La inyección intraarterial de agentes quimioterápicos persigue alcanzar una alta concentración en el tumor disminuyendo la toxicidad sistémica, pero los resultados son similares a los alcanzados con la quimioterapia sistémica <sup>189</sup>.

Ya que el suplemento sanguíneo del CHC es arterial, si embolizamos esta arteria se podría producir la necrosis del tumor. Existen estudios que demuestran una mejoría en la supervivencia a 5 años en los pacientes con CHCs irresecables mediante la embolización arterial <sup>190,191</sup>, que no se ha podido demostrar en otros <sup>192</sup>. En todos estos estudios la respuesta tumoral obtenida es en torno al 50 %. Sí está claro el empleo de la embolización arterial para el tratamiento de la rotura espontánea de los CHCs, que permite cohibir la hemorragia en espera a un tratamiento quirúrgico definitivo <sup>193,194</sup>.

Actualmente, se considera más indicado el tratamiento mixto (QETA), que ofrece ventajas teóricas sobre la embolización o la quimioterapia aisladas <sup>195</sup>. El agente citotóxico se asocia al lipiodol que es retenido en el tumor durante semanas, por un mecanismo aún desconocido, aumentando así el efecto de éste <sup>196</sup>. Este efecto se potencia con la acción necrotizante de la embolización arterial. Esta combinación permite alcanzar concentraciones del agente citotóxico en el tumor de 10 a 25 veces mayores que la administración aislada del quimioterápico <sup>197</sup>.

Se puede repetir cada 8 – 12 semanas, pero es necesario valorar muy bien el beneficio de repetir este tratamiento, en función de la respuesta tumoral observada y el progresivo daño hepático asociado con la embolización, que puede llevar al desarrollo de insuficiencia hepática <sup>188,198</sup>.

Se consideran contraindicaciones para utilizar esta técnica la presencia de trombosis portal, metástasis extrahepáticas, grado funcional Child C y la presencia de

shunt arteriovenoso importante <sup>188</sup>. Sin embargo, algunos autores consideran que se puede realizar en pacientes con trombosis portal que mantengan una buena función hepática y presenten circulación colateral <sup>199</sup>.

En un estudio reciente, sobre 484 pacientes embolizados por CHC inoperable (384) o recidivado (100), la tasa de complicaciones es de un 23 % con una mortalidad del 4,3 % <sup>200</sup>. Las complicaciones más importantes son: fallo hepático, absceso hepático, rotura del tumor, úlcera péptica, colecistitis aguda, pancreatitis aguda y fallo renal. Es bastante frecuente la presencia de un síndrome de postembolización autolimitado consistente en náuseas, fiebre, dolor abdominal y elevación de las enzimas hepáticas, que prácticamente aparece en todos los pacientes <sup>188,197</sup>.

Sería importante identificar factores que puedan ayudarnos a decidir que pacientes se beneficiarían de este tratamiento. En un estudio de Poon y cols., sobre 484 pacientes, se observaron peores resultados cuando el tumor era mayor de 10 cm o las cifras de albúmina menores de 3,5 mg/dl, con una mortalidad del 20 %, y por lo tanto no se considera indicada la QETA en este grupo de pacientes <sup>200</sup>. Otros factores a considerar son: cifras de AFP (> 400 U/l), el tamaño tumoral (> 50 % del hígado) y el grado de Child-Pugh, estadio Okuda I, edad del paciente menor de 50 años <sup>201,202</sup>. En un estudio se sugiere que el tamaño del tumor con respecto al volumen hepático valorado por CT puede predecir la supervivencia tras QETA <sup>203</sup>.

El desarrollo de fallo hepático postratamiento (hasta en el 50 % en diferentes series) puede ensombrecer los resultados de supervivencia a largo plazo, sin observarse claro beneficio <sup>204</sup>. La introducción de modificaciones técnicas contribuye a disminuir el daño hepático inducido por la técnica y a mejorar así los resultados: empleo de menor dosis de agente citotóxico y adaptada al tamaño tumoral, una embolización más selectiva sobre la arteria nutricia del tumor, y repetición de la técnica en función de la

respuesta obtenida y la tolerancia del paciente y no por una estrategia previamente establecida<sup>188,205</sup>.

Hay series que obtienen resultados similares, en cuanto a supervivencia a 5 años, cuando comparan la resección con la QETA en tumores resecables<sup>206,207</sup>. Sin embargo, la QETA no se debe considerar como una opción en pacientes con tumores resecables sino como un tratamiento paliativo, ya que siempre puede quedar tumor viable en la periferia de la lesión<sup>188</sup>.

De todo lo expuesto se deduce que la QETA podría ser considerada un buen tratamiento paliativo para aquellos pacientes con tumores irresecables y no transplantables, especialmente con tumores múltiples o mayores de 5 cms no candidatos a las modalidades de ablación local<sup>188</sup>.

Otro aspecto importante de la QETA, es su empleo para el tratamiento de la recidiva intrahepática tras la resección de un CHC. Existen estudios que muestran resultados mejores que la QETA aplicada a tumores primarios, quizás por presentar menor tamaño, con supervivencias a los 5 años del 21 – 27 %<sup>188,208</sup>.

No existe, sin embargo, acuerdo en cuanto al empleo de la QETA pre o postoperatoria para prevenir el desarrollo de recidiva, con resultados dispares en los diferentes estudios. Wu, en un estudio sobre 52 pacientes resecados, 24 con QETA preoperatoria, no encuentra ninguna necrosis completa, ni diferencias en la morbimortalidad ni en la supervivencia libre de enfermedad, encontrando mayor supervivencia en los pacientes no embolizados; por lo que no recomienda la QETA preoperatoria<sup>209</sup>; coincidiendo con otros trabajos publicados<sup>210,211,212</sup>. Gerunda y cols demuestran un claro beneficio en la supervivencia libre de enfermedad con la QETA preoperatoria (57 % vs 21 % a los 5 años) pero que no se refleja en la supervivencia (43 % vs 38 % a los 5 años) por el mayor desarrollo de fallo hepático en los meses

siguientes a la intervención en los pacientes embolizados preoperatoriamente <sup>213</sup>. Por lo tanto, no puede defenderse el uso rutinario de la QETA preoperatoria aunque podría justificarse su empleo para aumentar las posibilidades de resección en pacientes con CHC con resecabilidad límite <sup>214</sup>.

En un estudio de Takenaka sobre 48 pacientes resecados, los pacientes a los que se asocia QETA postoperatoria muestran una mayor supervivencia libre de enfermedad (86 % a los 3 años), frente a los que no reciben tratamiento postoperatorio (15 %), aunque no muestra diferencias significativas en cuanto a la supervivencia <sup>215</sup>.

Frecuentemente se emplea la QETA para limitar el crecimiento del tumor en pacientes en lista de espera para trasplante hepático. Sin embargo, su eficacia permanece incierta. Incluso, un estudio que compara el empleo de QETA pretrasplante con un grupo histórico sin QETA, comprobó que la QETA consigue un alto grado de necrosis del tumor pero sin afectar a la supervivencia y aumentando, sin embargo, el riesgo de complicaciones infecciosas postoperatorias <sup>216</sup>. No obstante, parece razonable su empleo para prevenir el crecimiento tumoral en los pacientes que están a la espera de un trasplante hepático.

#### 6.2.2. *Radioterapia transarterial.*

El empleo de la radioterapia externa ha tenido un papel limitado por el daño severo que producía al hígado no tumoral a las dosis necesarias para destruir las células tumorales. En los últimos años se han desarrollado nuevas técnicas de radioterapia externa que consiguen buenas respuestas en cuanto al control tumoral con una mejor tolerancia hepática como son la radioterapia externa tridimensional <sup>158</sup> y la radioterapia con emisión de protones <sup>159</sup>.

Más prometedor es el empleo de la radioterapia interna trasarterial: mediante el empleo de un isótopo radiactivo transportado por un agente que es selectivamente retenido por el tumor. Se ha empleado  $^{131}\text{I}$  asociado a lipiodol que puede conseguir unas respuestas del 17 – 90 % con buena tolerancia <sup>188,217</sup>. En un estudio prospectivo comparándolo con la QETA no mostraba diferencias en la respuesta tumoral ni en la supervivencia al año (38 % vs 42 %), pero era significativamente mejor tolerado tanto clínica como angiográficamente <sup>218</sup>. En otro estudio que empleaba  $^{131}\text{I}$ -Lipiodol en pacientes con trombosis portal encontró una respuesta parcial en 3 de 23 pacientes, con una supervivencia al año del 6 %; y por el contrario existía una importante incidencia de fallo hepático (10 pacientes), causando la muerte de uno de ellos. De este estudio se deduce que la utilización de  $^{131}\text{I}$ -Lipiodol no está indicada en este grupo particular de pacientes que presentan trombosis portal <sup>219</sup>.

También se ha valorado el empleo de  $^{131}\text{I}$ -Lipiodol como adyuvante tras la resección completa con objeto de disminuir la recidiva. Existen diferentes estudios que demuestran una clara disminución de ésta con un aumento de la supervivencia libre de enfermedad, sin embargo se necesitan más estudios para dilucidar el papel de esta modalidad terapéutica <sup>220,221</sup>.

Otro isótopo empleado es el  $^{90}\text{Itrio}$  asociado a microesferas cristalinas, que tiene una mayor energía y efecto citotóxico. Su empleo es bien tolerado y se han obtenido buenas respuestas, comprobándose que el efecto antitumoral es dosis dependiente recomendándose una dosis en el tumor > de 120 Gy <sup>222</sup>.

En conclusión, se necesitan más estudios para valorar el papel real de esta modalidad terapéutica que ha quedado confinada a pocos centros por su disponibilidad limitada.

### 6.2.3. *Inyección percutánea de etanol (IPE).*

La inyección percutánea de etanol fue empleada por primera vez para tratar CHCs en 1983 por Sugiura. Su uso se basa en dos principios: en primer lugar, induce necrosis coagulativa por deshidratación celular y desnaturalización protéica; seguida por trombosis de pequeños vasos por necrosis endotelial y agregación plaquetaria<sup>223,224</sup>. La hipervasclarización de los CHCs y la consistencia más blanda que la del resto del parénquima cirrótico favorecen la difusión del etanol dentro del tumor<sup>188,224</sup>.

Generalmente la inyección se realiza dirigida por ecografía, que permite comprobar el efecto en tiempo real (hiperecogenicidad). Se inyecta alcohol al 95 % y se interrumpe la inyección cuando la perfusión de alcohol en la lesión es homogénea y/o cuando aparecen fugas de alcohol<sup>197</sup>. También se puede dirigir por TAC en tumores no visibles en la ecografía<sup>223</sup>. Se repite una o dos veces por semana hasta 6 – 8 sesiones dependiendo del tamaño tumoral<sup>188</sup>. El efecto terapéutico se evalúa con ECO, TAC con contraste, RMN y determinaciones de AFP. El método más empleado actualmente es el TAC helicoidal con contraste donde la lesión aparece de baja densidad sin realce tras el contraste<sup>197</sup>. El eco-doppler color puede ayudar a detectar focos de células viables que aparecen vascularizadas<sup>223,225</sup>. La determinación de AFP es de utilidad limitada<sup>197</sup> porque puede normalizarse aunque existan focos de células viables<sup>224</sup>.

La mejor indicación para IPE son tumores de 3 cm o menores y con menos de tres nódulos, aunque la mayoría de los centros la aplican hasta 5 cm<sup>177,188,197,223,225</sup>. Está contraindicada ante la presencia de ascitis importante, trombocitopenia severa o coagulopatía (alto riesgo de sangrado) e ictericia obstructiva<sup>225</sup>. También se consideran contraindicaciones para la mayoría de los centros la presencia de tumores infiltrativos de gran tamaño, trombosis portal principal, trombosis de la vena hepática, y enfermedad

extrahepática. Tampoco son buenos candidatos pacientes con tumores en la superficie hepática ya que el alcohol puede fugar al peritoneo favoreciendo el desarrollo de implantes tumorales <sup>188</sup>.

Es un procedimiento seguro, con una mortalidad de 0,1 % y una morbilidad de 1,7 %. Efectos secundarios menores son el desarrollo de dolor, fiebre y alteraciones enzimáticas autolimitados <sup>188,224</sup>. Se han descrito casos de intoxicación etílica limitada <sup>225</sup>. Complicaciones mayores son el desarrollo de abscesos hepáticos, fallo hepático, colangitis, hemobilia, hemorragia intraperitoneal, hemotórax, neumotorax, derrame pleural y trombosis química segmentaria por el efecto tóxico del etanol <sup>156,197,223,226</sup>. Otra posible complicación es el desarrollo de implantes a lo largo del trayecto de la aguja con una incidencia de hasta el 1 % en un estudio, e incluso se ha sugerido el desarrollo de metástasis pulmonares porque la necrosis parcial puede favorecer la embolización de células tumorales <sup>197,227</sup>.

Existen múltiples estudios que demuestran altas tasas de respuesta tumoral en tumores pequeños, de hasta el 70 % en tumores menores de 3 cm y del 100 % en tumores menores de 2 cm <sup>156</sup>. Se considera respuesta completa cuando no se observan áreas de realce, cuando estos hallazgos se confirman en TAC de seguimiento, cuando la reducción de tamaño persiste durante el seguimiento <sup>226</sup> y cuando los marcadores serológicos vuelven a la normalidad <sup>197</sup>. Los resultados en cuanto a la supervivencia (24- 40 % a los 5 años para tumores < 5 cm), está limitada por la función hepática, tamaño tumoral > 3cm, AFP > de 200 ng/ml y multinodularidad <sup>197,228</sup>. Livagrhi obtiene una supervivencia a 5 años del 41 % en pacientes Child A con tumores solitarios menores de 5 cm, disminuyendo al 33 % cuando son tumores múltiples menores de 5 cm <sup>226</sup>. En un estudio de Pompilli sobre 128 pacientes con CHCs menores de 5 cm y Child A encontraron como factores pronóstico los niveles de AFP, GOT y GPT previos

al tratamiento y el recuento plaquetario bajo e incluso proponen el tratamiento con interferón para mejorar los resultados en los pacientes con cirrosis VHB o VHC que presenten elevación de las transaminasas <sup>229</sup>.

Para tumores pequeños se han presentado resultados equiparables a los de la resección quirúrgica. Castells compara la alcoholización con la cirugía en pacientes con tumores menores de 4 cm. Los resultados en cuanto a eficacia y supervivencia son similares (supervivencia a 3 años del 44 % y 55 % respectivamente para cirugía y alcoholización) <sup>230</sup>. Sin embargo, ya que la necrosis tumoral tras la IPE es incierta, se debe recomendar la resección como primera opción en pacientes cirróticos con tumores menores de 5 cm con buena función hepática y reservar IPE para aquellos pacientes con mala función hepática que no cumplen criterios de trasplante <sup>188</sup>.

En los últimos años han aparecido estudios empleando la IPE para el tratamiento de tumores entre 5 – 10 cm. El tratamiento es en una única sesión y bajo anestesia general. Se observaron complicaciones mayores como hemorragia peritoneal y desarrollo de fallo hepático con una supervivencia de hasta el 59 % a los 5 años en un estudio <sup>188,197</sup>.

Uno de los principales problemas de la IPE es la alta incidencia de recidiva (60 – 83 % a los 5 años) <sup>188,197,229</sup>, debida no solo al desarrollo de nuevos tumores sino también al desarrollo de tumores en el sitio inicial de la lesión por necrosis incompleta (16 – 38 %). En el estudio de Castells comparando la recidiva tras resección o IPE de CHCs menores de 4 cm, la recidiva era mayor tras IPE (66 % vs 45 % a los 2 años), acentuándose en el grupo de pacientes con tumores de 3-4 cm <sup>230</sup>.

Finalmente, la fácil aplicabilidad de esta técnica, favorece su empleo en el tratamiento de recidivas hepáticas tras una resección u otras modalidades terapéuticas ablativas <sup>188,225</sup>.

#### 6.2.4. *Inyección percutánea de ácido acético.*

El efecto del etanol está limitado por la existencia de septos intratumorales. Por otro lado, el etanol no es capaz de atravesar la capsula y destruir el tejido extracapsular en casos de invasión capsular. Para salvar estos inconvenientes se ha propuesto el empleo del ácido acético que tiene un mayor poder necrotizante que el etanol porque puede disolver los lípidos y destruir el colágeno<sup>188</sup>. Sin embargo, la experiencia es más bien escasa. Oshini trata con ácido acético a 25 pacientes con CHCs menores de 3 cm observando respuesta radiológica en todos, con disminución de las cifras de AFP y de PIVKA II, con una supervivencia al año y 2 años del 100 % y 92 % respectivamente, sin complicaciones<sup>231</sup>. En otro trabajo de Oshini sobre 60 pacientes con CHCs menores de 3 cm tratados con ácido acético y IPE los resultados fueron mejores con ácido acético con supervivencias a los 2 años del 92 % vs el 63 %, y menor recidiva (8 vs 37 %) <sup>232</sup>.

#### 6.2.5. *Crioterapia.*

El enfriamiento rápido a temperaturas por debajo de 0°C conduce a la formación de hielo en el espacio extracelular con la salida de agua de las células, causando daño celular por deshidratación y destrucción de las estructuras celulares normales. Por ello se ha propuesto el empleo de nitrógeno líquido que permite alcanzar temperaturas de -196 °C. El procedimiento habitualmente se realiza durante la cirugía con la introducción de una crioprobeta dentro del tumor, guiado por ecografía intraoperatoria que permite detectar la lesión a tratar y colocar correctamente la crioprobeta en el centro del tumor.

Asimismo, permite controlar a tiempo real el efecto de la crioterapia observando una lesión hiperecogénica en expansión. Esta hiperecogenicidad debe alcanzar al menos un margen de un centímetro alrededor del tumor para asegurar una completa destrucción de las células neoplásicas <sup>177,188</sup>. También se puede aplicar la crioterapia de modo percutáneo dirigido por RMN <sup>233</sup> o por laparoscopia también dirigida por ecografía <sup>234</sup>.

La crioterapia es fundamentalmente útil en tumores menores de 5-6 cm y no próximos a grandes vasos ya que el flujo sanguíneo puede reducir el efecto congelante de la crioterapia <sup>177,188</sup>. También se han publicado resultados aceptables en tumores mayores <sup>235</sup> en los que se pueden emplear múltiples crioprobetas para reducir el tiempo de aplicación y conseguir un buen resultado <sup>236</sup>.

La tasa de complicaciones publicada es del 8 – 41 % con una mortalidad del 0 – 17 %. Las principales complicaciones son el sangrado por ruptura del parénquima hepático, el daño por el frío de estructuras vecinas (colon), abscesos intrahepáticos, y daño biliar produciendo biliomas o fístulas biliares. Existe un síndrome denominado fenómeno de crioshock que cursa con trombocitopenia, coagulación intravascular diseminada, distress respiratorio del adulto y fallo renal <sup>188,237</sup>, observado fundamentalmente tras la destrucción de grandes tumores o tras procedimientos de larga duración, y que parece estar relacionado con la liberación de citoquinas como interleukina-6 y factor de necrosis tumoral alfa <sup>238,239</sup>. En un estudio multicéntrico sobre 2173 pacientes tratados con crioterapia la mortalidad fue de un 1,5 %, con una incidencia de crioshock de 1 %, aunque es responsable del 18,2 % de las muertes <sup>240</sup>.

Existen múltiples estudios que engloban pacientes con metástasis hepáticas y tumores primarios tratados mediante crioterapia, con unos buenos resultados en cuanto a efecto antitumoral y supervivencia, con bajas tasas de morbimortalidad <sup>241,242,243</sup>. En el

estudio de Adam se comprueba que la recidiva era mucho mayor entre los pacientes con metástasis hepáticas que con CHC con ninguna recidiva en 9 pacientes (44 vs 0 %) <sup>243</sup>.

Zhou publica una serie sobre 107 pacientes con CHC tratados con crioterapia con una supervivencia a los 5 años del 22 %, que se eleva al 48 % en un grupo de 32 pacientes con tumores menores de 5 cm <sup>244</sup>. El mismo Zhou, en una serie posterior sobre 191 pacientes presenta una supervivencia a 5 años del 37,9 %, siendo del 53,1 % en pacientes con tumores menores de 5 cm <sup>245</sup>. Wong también presenta una serie de 12 casos de tumores de mayor tamaño con buenos resultados y propone el empleo de la alcoholización cuando existe tumor residual <sup>235</sup>.

Existen algunos estudios que comparan la crioterapia con otras modalidades de tratamiento, o incluso que emplean la crioterapia en combinación con otros tratamientos. En un estudio de Bilchick la asociación de radiofrecuencia y crioterapia disminuye la morbilidad y la producción de trombocitopenia y pérdidas sanguíneas en el tratamiento de tumores de gran tamaño. Para los pacientes con tumores mayores de 3 cm obtiene mejores resultados con la crioterapia que con la radiofrecuencia, con una recidiva del 17 % vs el 38 % <sup>246</sup>. Clavien presenta una serie de 15 pacientes tratados con crioterapia tras QETA, con una supervivencia del 79 % a los 5 años. Sin embargo, observa que la QETA previa puede aumentar el riesgo de fallo hepático tras la crioterapia en pacientes con función hepática pobre, aunque disminuye el riesgo de hemorragia <sup>247</sup>.

Finalmente, la crioterapia se puede emplear como complemento a la resección quirúrgica bien cuando no se ha conseguido el margen suficiente <sup>188,243,246</sup>; o bien como único tratamiento tras una recidiva de un CHC previamente resecado, en pacientes que no son candidatos a una nueva cirugía <sup>248</sup>.

En conclusión, la crioterapia es un efectivo método de destrucción local para CHCs irresecables, que puede servir de complemento a la cirugía cuando no se alcanzan los márgenes de seguridad adecuados, aunque no esta exenta de complicaciones.

#### 6.2.6. *Terapia con microondas.*

Es un método de destrucción térmica mediante el cual se induce necrosis tisular por el efecto de calentamiento de las microondas de una frecuencia de  $2450 \pm 50$  MHz emitidas por una aguja insertada en el tumor. Estas microondas actúan en el componente acuoso de los tejidos produciendo un calor dieléctrico y coagulación tisular. A temperaturas de  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$  sobreviene un daño celular irreversible por coagulación de las proteínas. Produce un área de necrosis más predecible y reproducible, si lo comparamos con la alcoholización percutánea. Además produce destrucción de la cápsula y de la posible invasión extracapsular por lo que podría ser equivalente a una resección quirúrgica limitada <sup>225</sup>. La extensión de la necrosis se monitoriza con TAC, RMN o eco-doppler color <sup>188</sup>.

Se puede aplicar percutánea, laparoscópica o laparotómicamente. La forma percutánea tiene la ventaja de ser aplicable a pacientes de alto riesgo quirúrgico, pero debe restringirse a tumores menores de 3 cm. Existen estudios que presentan una respuesta tumoral del 70 – 80 % para tumores menores de 3 cm, reduciéndose al 55 % en tumores mayores de 3 cm <sup>249,250</sup>. Quizás esta técnica percutánea sea de las más prometedoras en el tratamiento de pacientes con CHCs irresecables, por ser mínimamente invasiva, por su aplicabilidad a pacientes con pobre función hepática y por su reproductibilidad.

La aplicación laparoscópica es útil para tumores superficiales, fácilmente visibles, y puede emplearse para tumores de hasta 5 cm. Seki presenta una respuesta del 87,5 % en tumores de 1,5 – 4,5 cm con una supervivencia a los 3 años del 92 %<sup>251</sup>.

Finalmente, la modalidad laparotómica, puede ser útil para tumores mayores de 5 cm (que a veces precisan varios electrodos)<sup>252</sup> o para tumores en una localización que no permite la aplicación percutánea o laparoscópica. No es recomendable su uso para tumores próximos al hilio hepático por el riesgo de lesión<sup>253,254</sup>.

Es un procedimiento bien tolerado en pacientes cirróticos, con una tasa de complicaciones del 11 –14 % según las series (algunas series no refieren complicaciones), que sobre todo aparecen para tumores mayores de 4 cm<sup>255</sup> (neumotorax, absceso hepático, bilioma, trombosis de la vena porta, hematoma subcapsular, hemoperitoneo y diseminación de células tumorales)<sup>188,255,256</sup>.

Es prometedora para pacientes con CHCs irresecables, especialmente tumores pequeños con mala función hepática. Dong presenta una serie de 234 pacientes con CHC, con un tamaño medio de 4,1 cm, tratados de manera percutánea, con una respuesta ecográfica del 92 %, también demostrada en biopsias de los nódulos, y una supervivencia a 5 años del 56,7 %<sup>257</sup>. Existen estudios que comparan los resultados con esta terapia con los obtenidos con IPE, con resultados globales similares, aunque en tumores pobremente diferenciados la supervivencia es claramente mayor con termoterapia I (78 % vs 35 %) y la recidiva menor (8 % vs 41 %)<sup>258</sup>.

También se han empleado las microondas como complemento a la resección quirúrgica. En este sentido, Zhou combinando resección y microondas en 46 pacientes, demuestra que el uso de microondas disminuye las pérdidas hemáticas y la cantidad de transfusión en estos pacientes<sup>259</sup>.

### 6.2.7. *Terapia láser.*

Es otro método de terapia intersticial para tumores hepáticos que causa destrucción tisular por necrosis coagulativa hipertérmica. Usando el láser convencional Nd-YAG, el diámetro máximo tumoral que puede ser destruido es de 2 cm. Se han desarrollado nuevas fibras de láser que permite tratar tumores de hasta 5 cm<sup>260,261</sup>. El tamaño de la destrucción puede verse incrementado significativamente empleando la maniobra de Pringle que elimina el flujo portal evitando así el efecto de enfriamiento que ejerce la sangre circulante<sup>262</sup>. La respuesta puede ser monitorizada en tiempo real mediante ecografía, observándose un cambio de la lesión de hipocogénica a hiperecogénica, o por RMN<sup>188</sup>.

Al igual que con el empleo de microondas, se puede aplicar percutánea, laparoscópica o laparotómicamente.

La incidencia de complicaciones mayores es baja, sin embargo, se han presentado casos de fallo hepático grave y muerte tras la destrucción con láser de CHCs en pacientes cirróticos Child C, por lo que se requiere una adecuada selección de los pacientes. Es más frecuente la aparición de fiebre autolimitada, derrame pleural o hematoma subcapsular<sup>263,264</sup>.

Existen pocos estudios sobre el empleo de esta terapia para el tratamiento de CHCs. Vogl, en un estudio utilizando la terapia láser dirigida por ecografía y por RMN en 676 pacientes con metástasis hepáticas y CHCs, presenta una necrosis completa del tumor en el 95 % de los casos<sup>265</sup>. En otro estudio Giorgio observó una necrosis total en el 82 % de los pacientes, aunque no existen datos de recidiva y supervivencia<sup>264</sup>.

En conclusión, la principal limitación del empleo del láser en el tratamiento de pacientes con CHC es el tamaño de las lesiones que pueden ser eliminadas; y por otro

lado el riesgo de desarrollar fallo hepático en pacientes con importante deterioro de la función hepática.

#### *6.2.8. Radiofrecuencia.*

La destrucción mediante radiofrecuencia se basa en el empleo de la energía de radioondas de 450 – 500 KHz para producir una destrucción hipertérmica. Se introduce un electrodo con punta no aislada y otra aguja con punta aislada. Un flujo de corriente alterna de alta frecuencia pasa a través de la punta no aislada al tejido circundante, generando una rápida vibración de los iones en el tejido y así un calentamiento por fricción. El calor generado en torno al electrodo se conduce al tejido circundante de una manera predecible provocando una necrosis coagulativa a temperaturas de 50 – 100 °C. El tamaño del área lesionada depende de la intensidad de la corriente, del tamaño y longitud del electrodo y de la duración de la energía aplicada. Pero, la intensidad de la corriente está limitada por la carbonización del tejido alrededor de la punta de la aguja que produce un aumento de la impedancia tisular y una interrupción de la onda de radiofrecuencia <sup>188</sup>. Al igual que con otros métodos de termoterapia, la maniobra de Pringle puede ser eficaz para disminuir el efecto de enfriamiento del flujo sanguíneo aumentando así la eficacia de la destrucción <sup>266</sup>.

Los sistemas clásicos de radiofrecuencia permiten la destrucción de lesiones menores de 2 cm. Sin embargo, con la introducción de nuevas técnicas, como el uso de un electrodo con punta enfriable mediante la infusión de suero salino, la liberación de la energía de modo pulsátil, el empleo de electrodos con múltiples puntas, o de electrodos expandibles con múltiples ganchos en J que crea múltiples campos de destrucción, permite la destrucción de tumores de hasta 7 cm de diámetro <sup>267</sup>.

Puede aplicarse por vía percutánea, laparoscópica o laparotómica, al igual que las otras técnicas de termoterapia. La forma percutánea se emplea dirigida por ecografía y con anestesia local. Sin embargo, en pacientes de alto riesgo de sangrado por coagulopatía, tumores mayores de 5 cm, tumores superficiales adyacentes a otros órganos, o lesiones profundas, es necesario el abordaje laparoscópico o laparotómico<sup>188</sup>.

El efecto se puede monitorizar en tiempo real con ecografía intraoperatoria al hacerse la lesión hiperecogénica. Sin embargo, el área hiperecogénica no corresponde exactamente con el área de destrucción tumoral ni indica si es o no completa<sup>188</sup>. Mejores métodos de monitorizar el efecto de la necrosis coagulativa son TAC<sup>268</sup>, RMN<sup>269</sup> y ecodoppler-color que permite detectar focos tumorales residuales intralesionales<sup>270,271</sup>. En un estudio reciente el PET-fluorodeoxiglucosa se muestra superior a las pruebas de imagen convencionales para la monitorización de los efectos de la radiofrecuencia<sup>272</sup>.

Para tumores entre 3 – 5 cm se han presentado resultados de un 80-90 % de necrosis completa del tumor<sup>273,274,275,276</sup>. En tumores mayores los resultados son algo peores aunque puede ser un método eficaz. Livraghi presenta un 48% de necrosis completa con un 31 % de necrosis casi completa en una serie de 114 pacientes con tumores medios o grandes (> 5 cm)<sup>277</sup>.

La tasa de complicaciones es de un 0 – 12 % con una mortalidad del 0 – 1 %. Son complicaciones descritas con este procedimiento: absceso hepático, hemoperitoneo, hematoma subcapsular, hemobilia, estenosis biliar, colecistitis, neumotorax, derrame pleural, daño a órganos vecinos, trombosis portal postoperatoria y fallo hepático<sup>274,276,277,278</sup>. Otro riesgo importante es el de implantes de células tumorales en el trayecto de la aguja (en un estudio reciente hasta un 12,5 %). Este riesgo parece

asociarse con tumores subcapsulares, pobremente diferenciados y con un nivel elevado de AFP <sup>279</sup>. La incidencia de implantes es mayor que en la IPE y puede estar en relación con el empleo de agujas de mayor tamaño o la liberación de células tumorales por la explosión intratumoral producida por el aumento de la temperatura <sup>188</sup>.

Al igual que con las otras técnicas uno de los problemas es el de la recidiva del CHC. En un estudio de Curley sobre 110 pacientes tratados con radiofrecuencia, la recidiva local fue del 3,6 %, pero la aparición de nuevas lesiones hepáticas o enfermedad extrahepática fue del 45,5 % <sup>278</sup>. En otro estudio de 88 pacientes con tumores < 3,5 cm se comprobó una diferencia en la tasa de recidiva según el tipo de sonda utilizada, con menor recidiva con la sonda expandible (14 %) frente a la sonda convencional (29 %) <sup>280</sup>. También se ha demostrado que los pacientes con mas de dos nódulos y en los que la cirrosis es provocada por VHC, tienen una mayor recidiva en el hígado remanente <sup>281</sup>.

Existen estudios que comparan la radiofrecuencia con otros métodos de destrucción. Comparado con la IPE se consiguen mejores respuestas con menor número de sesiones, aunque con una mayor tasa de complicaciones para tumores menores de 3 cm <sup>276</sup>. Otro estudio que compara la radiofrecuencia con la crioterapia muestra una menor tasa de complicaciones (3,3 % vs 40 %) con una menor recidiva (2,2 % vs 13,6 %) <sup>282</sup>.

Todavía son necesarios estudios randomizados que permitan comparar esta técnica con otras terapias y su papel real en el tratamiento de pacientes con CHC.

### **6.2.9. *Combinación de terapias destructivas locales y transarteriales.***

Un planteamiento correcto sería el empleo de una combinación de estas técnicas con objeto de disminuir la tasa de complicaciones derivadas del empleo de cada una de ellas individualmente, potenciando los efectos terapéuticos.

Existen diferentes estudios que demuestran un efecto beneficioso de la combinación de QETA con IPE, con respecto a su empleo por separado, con respuestas completas hasta en el 82 % de los pacientes, mayor supervivencia libre de enfermedad, menor recidiva y menor morbilidad <sup>283,284,285,286,287,288</sup>.

También se ha planteado el uso de embolización arterial previa a la aplicación de ablación térmica que permitiría aumentar el tamaño del área lesionada. Rossi presenta una necrosis completa en el 90 % de los pacientes tratados con radiofrecuencia tras embolización arterial con una supervivencia al año del 87 % <sup>289</sup>. Seki presenta 94 % de necrosis completa tras tratar a pacientes con CHCs de 2-3 cm mediante QETA seguida de aplicación percutánea de microondas <sup>290</sup>. Igualmente, se puede emplear la QETA tras las técnicas locales para erradicar el tejido viable periférico. Pacella presenta un 90 % de respuesta con una recidiva del 7 % a los 3 años en 30 pacientes con tumores mayores de 3,5 cm tratados con láser seguida por QETA <sup>291</sup>.

### **6.3. Resección hepática como tratamiento del CHC.**

La mejor opción terapéutica continúa siendo la resección hepática. Sin embargo, ésta en un paciente con cirrosis está gravada con dos grandes problemas: un elevado riesgo operatorio y postoperatorio; y un alto riesgo de presentar recidiva tumoral (por recidiva real o por el desarrollo de nuevos tumores). Una mejor selección de los

pacientes, una mejor elección del tipo de resección y de la técnica empleada y una mejora en los cuidados postoperatorios han permitido disminuir la morbilidad y la mortalidad operatoria e incrementar la supervivencia libre de enfermedad.

### *6.3.1. Riesgos específicos relacionados con la resección hepática en cirrosis.*

La resección hepática en un paciente con un hígado cirrótico es especialmente compleja y viene condicionada por una serie de riesgos específicos.

#### 6.3.1.1. Hemorragia intraoperatoria.

El mayor riesgo de hemorragia intraoperatoria de un paciente cirrótico se debe, por un lado, a dificultades en la movilización del hígado, ya que, como consecuencia de la hipertensión portal, se produce una neovascularización de las estructuras de fijación y la aparición de múltiples varices venosas que la complican enormemente, incrementando las pérdidas hemáticas. Por otro lado, la sección del parénquima hepático es más dificultosa por la presencia de un tejido duro y fibroso, incrementándose las pérdidas sanguíneas <sup>292</sup>. Por último, estos pacientes presentan alteraciones de la coagulación que favorecen el sangrado operatorio.

#### 6.3.1.2. Desarrollo de fallo hepático.

A lo largo de los años se ha podido comprobar que en un hígado sano se puede realizar una resección hepática mayor sin riesgo de desarrollar insuficiencia hepática postoperatoria. No sucede lo mismo en un hígado cirrótico, en el que el desarrollo de

insuficiencia hepática es mayor, dura más y puede terminar en un fallo hepático terminal. Pero además de la peor función, que de por sí tiene un hígado cirrótico, tenemos que considerar que el hígado cirrótico no tiene capacidad de regeneración hepática <sup>293</sup>.

Evidentemente, el desarrollo de fallo hepático postoperatorio está claramente relacionado con la función hepática preoperatoria, que el volumen de hígado sano que puede ser resecado. Por otro lado, son precipitantes de fallo hepático la hemorragia intraoperatoria y el desarrollo de complicaciones postoperatorias tales como las infecciones intraabdominales.

#### 6.3.1.3. Ascitis.

La ascitis tras una cirugía abdominal aparece en el 70 % de los pacientes con cirrosis hepática siendo una de las complicaciones más frecuentes tras una resección hepática sobre un hígado cirrótico. En una serie de Fuster de 48 resecciones sobre hígado cirrótico la ascitis se presentaba en el 60 % de los pacientes <sup>294</sup>. Esta ascitis puede complicar el postoperatorio porque interfiere con la ventilación, con la cicatrización de la herida (siendo fuente de eventraciones), puede producir trastornos metabólicos e hidroelectrolíticos (por su pérdida a través de la herida), y puede ser fuente de infecciones que desencadenen un shock séptico. Sin embargo, solo en un pequeño porcentaje la ascitis llega a ser irreversible <sup>292</sup>.

Todo esto sugiere, que una adecuada selección de pacientes mediante el empleo de pruebas de función hepática (vistas en el capítulo de diagnóstico) y extremar los cuidados durante el acto quirúrgico (evitando la hemorragia y el desarrollo de fugas biliares) podrían minimizar la incidencia de insuficiencia hepática postoperatoria.

### 6.3.2. Selección de los pacientes candidatos a una resección hepática.

Se va a regir por dos principios básicos: a) en primer lugar, los pacientes que no tolerarían una resección hepática (en virtud de la reserva funcional hepática) deberían ser excluidos; b) en segundo lugar, solo aquellos pacientes en los que la cirugía puede ser curativa deberían ser candidatos para la resección hepática.

#### 6.3.2.1. Selección de pacientes en función de la reserva funcional hepática.

Quizás la forma más simple y aceptada de valorar la función hepática es la clasificación clínico-bioquímica de Child-Pugh. Sólo son candidatos para una resección hepática los pacientes con una puntuación menor de 7 <sup>295</sup>. Existen estudios que demuestran que el nivel de bilirrubina sérica y la presencia de ascitis son factores independientes, de forma que según algunos autores cuando el nivel de bilirrubina sérica es mayor de dos veces su valor normal o cuando existe ascitis detectable en la pruebas de imagen se debe obviar la cirugía <sup>91,296</sup>. Incluso en pacientes con Child A se han observado casos de descompensación <sup>297</sup>. Esto ha llevado a emplear otros métodos que nos permitan aproximarnos más a cuál es esta reserva de función hepática.

El método más aceptado es el empleo de la retención del verde de indocianina. Una retención a los 15 minutos inferior al 15 % es indicativo de buena función hepática y puede realizarse cualquier tipo de resección; sin embargo pacientes con retenciones del 20-30 % sólo tolerarían resecciones menores <sup>95,295,296</sup>.

En los últimos años se ha postulado el papel que puede jugar la presión portal en el desarrollo de complicaciones postoperatorias. Bruix demuestra que la incidencia de

fallo hepático postoperatorio es mucho mayor en pacientes con un gradiente de presión venosa hepática preoperatoria mayor de 10 mmHg y, por lo tanto, la resección debería estar limitada a pacientes con un gradiente de presión menor de 10 mmHg<sup>297,298</sup>.

También se ha sugerido que la presencia de signos de hepatitis activa se asocia con un aumento de las complicaciones postoperatorias (ascitis, fallo renal y hemorragia digestiva), y por lo tanto, debería esperarse hasta la normalización de las transaminasas para plantear la resección<sup>299,300,301,302</sup>.

Finalmente, además de las pruebas bioquímicas, se puede valorar la masa hepática mediante un TAC con volumetría hepática, encontrándose buena correlación con las cifras de albúmina y la retención de verde de indocianina, aunque no con la morbilidad y mortalidad<sup>303</sup>.

#### 6.3.2.2. Selección de pacientes con intención curativa.

Por supuesto, el mejor candidato para una resección parcial es un paciente con un CHC solitario, que puede ser resecado con una resección única con márgenes libres, e incluso pacientes con dos nódulos resecados con una resección única o dos resecciones separadas<sup>304</sup>.

La presencia de un trombo tumoral en una de las ramas portales, la invasión tumoral de las venas suprahepáticas, de la vena cava inferior y de la vía biliar no se consideran contraindicaciones absolutas, pudiéndose incluso realizar la resección cuando existe trombo tumoral en el tronco portal principal que puede ser extraído. En este sentido Ohkubo presenta una experiencia de 47 pacientes con trombosis portal tumoral conocida a los que se les realizó la resección de un CHC alcanzando una supervivencia a los 5 años del 23,9 % con una supervivencia libre de enfermedad a los 3

años del 17,9 %. Los resultados son mejores cuando, con independencia de la extensión de la trombosis, la resección es completa <sup>305</sup>.

De todo lo anterior se deduce que el mejor candidato para una resección quirúrgica es el paciente con buena función hepática (Child-Pugh A y retención de verde de indocianina a los 15 minutos menor del 15%), sin ascitis y sin signos de hepatitis activa que tiene menos de tres nódulos que pueden ser fácilmente resecaos con márgenes libres. En el resto de casos, la indicación de resección puede ser debatida aunque se puedan alcanzar buenos resultados <sup>6,304,306</sup>.

### *6.3.3. Principios generales de la técnica de resección hepática.*

#### 6.3.3.1. Resección del tumor preservando parénquima sano.

Como hemos visto el desarrollo de insuficiencia hepática postoperatoria viene determinada por la reserva funcional del paciente y por la cantidad de volumen hepático extirpado. En general se puede realizar una resección mayor si la función hepática es normal, si el tumor es grande y por lo tanto la cantidad de hígado normal reseca con el tumor es pequeña, o si el tumor es pequeño pero la parte del hígado donde está localizado es atrófica y el resto del parénquima no lo es <sup>307</sup>. En el resto de los casos se deben realizar resecciones menores anatómicas. Cuando la función hepática está alterada se deben realizar subsegmentectomías. Según Blungart <sup>292</sup> con las tumorectomía no se consigue un adecuado margen de seguridad.

Con objeto de aumentar el volumen hepático preoperatoriamente se ha empleado la embolización portal preoperatoria. Aunque no aumenta la supervivencia libre de enfermedad (no previene de la diseminación por vía portal), si existe un aumento en la

supervivencia global en los pacientes con una retención de verde de indocianina a los 15 minutos mayor del 13 %; y, por otro lado, aumenta las posibilidades de segunda resección en el caso de presentarse recidiva tumoral <sup>308</sup>. Sin embargo, otros autores piensan que en hígado cirrótico el efecto hipertrófico es menor y además podría favorecer el crecimiento de nódulos desconocidos en la mitad del hígado que se hipertrofia <sup>309</sup>.

El grupo de Makuuchi propone un sistema de selección del tipo de resección en función de las cifras de bilirrubina sérica preoperatoria, la presencia de ascitis y los valores de retención de verde de indocianina <sup>310</sup>:

- ✓ Si existe ascitis incontrolable o si ésta es controlable pero la bilirrubina es mayor de 2 mg/dl no indican la resección.
- ✓ Con una bilirrubina entre 1,6 mg/dl y 2 mg/dl indican la enucleación del tumor.
- ✓ Si la bilirrubina es de 1,1-1,5 mg/dl se podría realizar una resección limitada.
- ✓ Cuando la bilirrubina es menor de 1 mg/dl utilizan el test de verde de indocianina y:
  - si éste es menor del 10% se puede practicar una resección hepática mayor.
  - entre 10-19 % se podría practicar una lobectomía izquierda, segmentectomía anterior u otras resecciones que correspondan a un tercio del volumen hepático
  - entre 20-29 % practicar subsegmentectomía.
  - entre 30-39 resección limitada.
  - y mayor del 40 % sólo practicar enucleación del tumor

### 6.3.3.2. Conseguir un margen de seguridad adecuado.

Generalmente se acepta que el margen de seguridad es un anillo de hígado sano en torno al tumor de 10 mm<sup>311</sup>. En los tumores infiltrantes el margen debería ser mayor que en los tumores encapsulados ya que los límites del tumor no están bien definidos. También se ha observado que el margen de seguridad debería ser mayor en tumores de gran tamaño, así en tumores menores de 2 cm un margen de 10 mm se asocia con una mejor supervivencia, pero no así en tumores mayores de 2 cm<sup>312</sup>, quizás porque los tumores mayores se asocian con más nódulos satélites, mayor infiltración oculta y afectación de ramas portales. En un estudio sobre 386 pacientes con CHC resecaos, la presencia de un margen quirúrgico positivo aumenta la incidencia de recidiva<sup>313</sup>. Sin embargo, estudios recientes demuestran que la anchura del margen de resección (mayor o menor de 1 cm), no tiene influencia en la tasa de recidiva; sí se ha observado una mayor recidiva en los pacientes con un margen quirúrgico positivo, pero más en relación con la presencia de invasión vascular o satelitosis que con el propio margen<sup>314</sup>.

### 6.3.3.3. Extirpación del parénquima hepático dependiente de la rama portal tributaria del tumor.

Sabemos que la diseminación de las células hepatocitarias tumorales es a través de las ramas portales y, por lo tanto, la resección hepática, para poder ser curativa, debe incluir el territorio hepático dependiente de una rama portal. Lui defiende la segmentectomía hepática como el tratamiento adecuado del CHC para eliminar todo el parénquima dependiente de la rama portal que irriga al tumor<sup>315</sup>.

#### 6.3.3.4. Empleo de la ecografía intraoperatoria.

El grupo de Makuuchi propone la utilización de la ecografía intraoperatoria que permite detectar nuevos nódulos de pequeño tamaño (con una incidencia de malignidad del 18 %) y replantear así la resección a realizar para incluir a estos nódulos <sup>316</sup>. Algunos autores consideran indispensable su empleo a la hora de plantear una resección hepática limitada para no olvidar nuevas lesiones no detectadas preoperatoriamente <sup>317</sup>. Sin embargo, con el perfeccionamiento de las técnicas de imagen preoperatorias se puede alcanzar el diagnóstico de tumores de pequeño tamaño de manera eficaz, sin necesidad de recurrir a la ecografía intraoperatoria aunque sigue siendo de utilidad para detectar pequeños nódulos profundos. Sí puede ser de ayuda para trazar las líneas de sección parenquimatosa con el objetivo de alcanzar un margen de seguridad adecuado. Permite, también, localizar las ramas portales y suprahepáticas, de especial importancia cuando se realizan resecciones centrales <sup>292</sup>.

#### 6.3.3.5. Prevención de la hemorragia durante la sección parenquimatosa.

Ya hemos mencionado que la hemorragia intraoperatoria y la necesidad de transfusión sanguínea condicionan el desarrollo de complicaciones postoperatorias y el resultado a largo plazo <sup>313,318,319,320</sup>, y por lo tanto, los mayores esfuerzos deben ir encaminados a evitar las pérdidas hemáticas y minimizar la necesidad de transfusión. Por ello, se han ideado múltiples medidas tendentes a disminuir estas pérdidas sanguíneas como son el control vascular, el empleo del bisturí ultrasónico y medidas farmacológicas.

## 6.3.3.5.1. Control vascular durante la sección parenquimatosa.

La forma más extendida de control vascular es el empleo de la maniobra de Pringle. Consiste en una oclusión del flujo sanguíneo aferente al hígado que se obtiene mediante el clampaje del hilio hepático. Inicialmente se empleó en traumatismos hepáticos o en cirugía sobre hígado sano pero posteriormente se comprobó que se podía emplear también sobre hígado cirrótico <sup>321,322</sup>. Hoy en día se acepta que es un método muy eficaz para prevenir el sangrado durante la transección parenquimatosa en un hígado cirrótico, así como para acortar su duración <sup>323</sup>, siendo generalmente bien tolerada, aunque existen autores que consideran que no debe emplearse por producir daño hepático <sup>295</sup>.

Una pregunta que podríamos hacernos es el tiempo máximo que puede emplearse. Sin embargo su respuesta no está aclarada. Algunos autores han empleado con seguridad clampajes mayores de 90 e incluso 120 minutos en pacientes cirróticos <sup>323,324,325,326</sup>. Sin embargo, en condiciones normotérmicas, un clampaje mayor de 30 minutos se asocia con algún grado de daño isquémico al hígado y así, la incidencia de complicaciones se relaciona con la longitud del clampaje <sup>327</sup>.

Otra pregunta sería si es mejor un clampaje intermitente o un clampaje continuo. También es una pregunta no aclarada, aunque la mayoría de los autores prefieren emplear un clampaje intermitente de 15-20 minutos separados por períodos de desclampaje de 5 minutos, demostrando que es mejor tolerado que el clampaje continuo <sup>328</sup>. Existen estudios que demuestran que el clampaje hilar intermitente prolongado (hasta 120 minutos) es bien tolerado por el hígado sin aumentar ni la morbilidad ni la mortalidad <sup>306,326</sup>. Blumgart emplea un clampaje intermitente de 5 minutos seguido por un minuto de desclampaje <sup>292</sup>.

El clampaje selectivo de las ramas que irrigan la parte del hígado que va a ser resecado permite mantener el flujo sanguíneo en el hígado remanente evitando el daño isquémico. Especialmente empleado en las resecciones segmentarias y en resecciones de tumores periféricos. En tumores centrales se puede realizar un clampaje alternante derecho e izquierdo. Sin embargo, no existen evidencias claras de que el clampaje selectivo sea mejor que la maniobra de Pringle en hígado cirrótico <sup>329</sup>.

El clampaje hiliar no disminuye la hemorragia originada en las ramas de las venas suprahepáticas. Por ello, un abordaje que reduce aún más la hemorragia es el clampaje selectivo del pedículo del hemihígado implicado y de la vena suprahepática correspondiente <sup>292</sup>.

El grado extremo de control vascular lo representa la exclusión vascular total que consiste en el clampaje del pedículo hepático y de la vena cava inferior por encima y por debajo del hígado. En un estudio sobre 47 resecciones sobre hígado no cirrótico con exclusión vascular total, presentan una mortalidad del 4 % y consideran que la exclusión vascular total es bien tolerada en tiempos de hasta 75 minutos sin alteraciones metabólicas o hemodinámicas importantes. Encuentran con frecuencia una elevación del tiempo de protrombina relacionado con el número de segmentos resecados y la duración del clampaje <sup>330</sup>. Estudios recientes demuestran que el hígado cirrótico puede resistir esta situación de isquemia normotérmica sin aumentar la mortalidad <sup>331,332</sup>. También se ha propuesto el clampaje completo del hilio hepático y de las venas suprahepáticas pero sin interrumpir el flujo de la vena cava inferior <sup>333</sup>.

#### 6.3.3.5.2. Medidas farmacológicas y anestésicas.

El empleo de sustancias antifibrinolíticas se ha mostrado efectivo en disminuir las pérdidas hemáticas y las necesidades de transfusión<sup>334</sup> durante la resección hepática de una paciente con hígado cirrótico. Igualmente, es importante mantener las presiones venosas centrales bajas durante la cirugía para disminuir la hemorragia<sup>335,336</sup>.

#### 6.3.3.5.3. Empleo del bisturí ultrasónico.

Evidentemente, la sección del parénquima hepático es mucho más dificultosa en el hígado cirrótico, especialmente por la presencia de tractos fibrosos que dificultan la sección y la visualización de las estructuras vasculares. En este tipo de pacientes, no se ha comprobado claramente el beneficio del bisturí ultrasónico (CUSA) en términos de disminución de las pérdidas sanguíneas<sup>337</sup>.

### 6.3.4. Resultados de la resección hepática en hígado cirrótico.

#### 6.3.4.1. Morbimortalidad.

Con los avances de la técnica quirúrgica en los últimos años se ha evidenciado una disminución de la morbimortalidad. A pesar de ello, la mortalidad operatoria continua siendo alrededor del 2-7 % y la morbilidad en torno al 40 %<sup>298,313,338</sup>, aunque existen series recientes con mortalidad más baja (1,5-2 %) <sup>339,340,341,342</sup>.

En pacientes con buena función hepática disminuye la morbimortalidad, así Bismuth presenta una serie de 68 pacientes con CHC sobre hígado normal con una mortalidad del 2,9% y morbilidad del 19%<sup>343</sup>.

La mortalidad se debe fundamentalmente al desarrollo de insuficiencia hepática postoperatoria, ascitis e infección.

#### 6.3.4.2. Factores que condicionan la morbimortalidad postoperatoria.

Como hemos visto, es importante la selección de los pacientes candidatos a resección quirúrgica de su CHC para disminuir la incidencia de complicaciones y la mortalidad postoperatoria. En un estudio del grupo de Makuuchi, sobre 172 pacientes cirróticos, presentan una morbilidad 37,2 % y una mortalidad del 2,3 % (con un 1,2 % de fallo hepático). Consideran indicada la resección cuando el nivel de ICG es menor del 15 % a los 15 minutos, no existe ascitis y la bilirrubina es menor de 2 mg/dl. Demuestran que son factores pronósticos de morbimortalidad postoperatoria la presencia de enfermedades cardiovasculares preoperatorias, el tiempo operatorio y la realización de hepatectomías mayores y, por lo tanto, postulan realizar hepatectomías menores, disminuyendo el tiempo operatorio pero sin incrementar el riesgo de hemorragia<sup>296</sup>.

Yamanaka estableció un “score” de predicción (PS) del desarrollo de fallo hepático postoperatorio integrando las variables que se habían mostrado relacionadas con el desarrollo de fallo hepático: edad, retención de verde de indocianina a los 15 minutos y la razón de parénquima hepático resecado. Comprobó que los pacientes con un PS mayor de 55 % eran de alto riesgo, entre 45-55 se consideraron límites y por debajo del 45 % se consideraron seguros<sup>344</sup>. En un trabajo posterior comprueba que

todos los pacientes con un “score” del 55 % fallecían y que el desarrollo de fallo hepático con un “score” límite o seguro se asocia a unas cifras elevadas de retención de verde de indocianina, un recuento plaquetario bajo y alteración en la tolerancia a la glucosa y que, por lo tanto, la resección en estos pacientes debe limitarse <sup>345</sup>.

En otro estudio sobre 209 resecciones hepáticas con una mortalidad del 0,96 % se comprueba que la presencia de diabetes, la hemorragia intraoperatoria, el aumento del BUN y la resección del segmento VIII son factores relacionados con una mayor incidencia de complicaciones mayores postoperatorias <sup>346</sup>.

Por tanto, además de los factores de función hepática la presencia de complicaciones viene condicionada por la existencia de enfermedades concomitantes (como diabetes mellitus y enfermedades cardiovasculares) y el stress quirúrgico (pérdida sanguínea, tiempo operatorio y tamaño de la resección) <sup>347,348</sup>.

#### 6.3.4.3. Supervivencia a largo plazo e incidencia de recidiva tumoral .

Existe una gran variabilidad en la supervivencia a largo plazo en las diferentes series. En general la supervivencia a 5 años es alrededor del 45-50 % con una supervivencia libre de enfermedad del 30 % <sup>298,342</sup>. La principal causa de muerte tardía (85 %) es la recidiva de la enfermedad tumoral. Hasta un 20 % de las muertes se deben a fallo hepático o complicaciones de la hipertensión portal <sup>349</sup>.

En la mayor parte de las series la recidiva ocurre fundamentalmente a nivel hepático pero lejos del lugar de la cirugía previa <sup>313,314,343,350,351,352</sup> siendo en un tercio de los pacientes un nódulo único <sup>353</sup>. Un 10 % de las recidivas ocurren a nivel pulmonar u óseo, generalmente asociada a recidiva hepática. Un gran porcentaje de estas recidivas ocurren de manera precoz, en algunos estudios hasta un 45 % ocurrían en el primer año

<sup>111,315,343,349,354</sup>.

El grupo de Makuuchi presenta una supervivencia a 3 años del 78,9 % en una serie de 112 pacientes con CHC resecaados (99 de ellos en hígado cirrótico), pero con una supervivencia libre de enfermedad de 32,6 %, lo cual indica la alta incidencia de recidiva tumoral <sup>310</sup>. Poon presenta una serie con una supervivencia a 5 años del 37 % y una supervivencia libre de enfermedad del 20 % <sup>355</sup>. En una serie posterior sobre CHCs pequeños en pacientes Child A presenta una supervivencia a 5 años del 76 % con una supervivencia libre de enfermedad del 36 % <sup>352</sup>. Hanazaki, en una serie de 386 pacientes, presenta una supervivencia y una supervivencia libre de enfermedad a 5 años de 34,4 % y 23,3 % respectivamente, con una incidencia de recidiva del 65 % <sup>313</sup>. Wayne en un estudio multicéntrico con tumores menores de 5 cms consigue una supervivencia a 5 años del 41 % <sup>356</sup>.

Esta alta tasa de recidiva, presente en todas las series, puede estar motivada por múltiples factores como la migración de células tumorales durante la movilización del hígado, la presencia en el hígado remanente de pequeños focos de CHC o de nódulos macrorregenerativos <sup>357,358</sup> o incluso la persistencia de un poder oncogénico en el hígado cirrótico remanente.

A continuación vamos a analizar los diferentes factores que pueden influir en la supervivencia, incidencia de recidiva y supervivencia libre de enfermedad (SLE).

### 6.3.4.3.1. Etiología de la hepatopatía de base.

#### 6.3.4.3.1.1. Papel del VHB.

Existen estudios que sugieren que los pacientes con una cirrosis originada por el VHB tienen una peor supervivencia que los pacientes con cirrosis motivada por el

VHC, probablemente por diagnosticarse en un estadio más avanzado de enfermedad tumoral (mayor tamaño y mayor incidencia de tumores múltiples) y por una mayor actividad proliferativa del hígado no tumoral demostrada en los pacientes con HBAg<sub>s</sub><sup>359</sup>. Sin embargo, en un estudio sobre pacientes que habían sido sometidos a una resección hepática y habían sobrevivido más de 10 años comprobaron que la incidencia de CHC relacionada con HBAg<sub>s</sub> era mayor que en los no supervivientes, y que, por otro lado, los pacientes con CHC relacionado con el VHC tenían muy baja carga viral y consideran, por ello, estos factores como factores de buen pronóstico que nos permiten predecir una supervivencia prolongada<sup>360</sup>.

#### 6.3.4.3.1.2. Papel del VHC.

En un estudio sobre pacientes con VHC y CHC resecaos demostraron que la carga viral, así como la elevación de los marcadores de hepatitis (GOT y GPT), la presencia de hepatitis moderada o severa y la interrupción del tratamiento con interferón preoperatoriamente, condicionan la incidencia de recidiva y la supervivencia libre de enfermedad<sup>361</sup>. Ercolani y cols comprueban que los pacientes con VHC y con elevación de la GOT 2 veces por encima de lo normal se asocian con un peor pronóstico, con mayor incidencia de recidiva y peor supervivencia libre de enfermedad<sup>362</sup>. Nagasue y cols, en un estudio sobre resección hepática en pacientes con hígado no cirrótico, observaron que el principal factor que afecta a la incidencia de recidiva era la infección VHC, relacionada con la recidiva precoz, con una supervivencia libre de enfermedad a 5 años del 6 % frente a un 58 % en pacientes con VHB; proponen el trasplante hepático en este grupo de pacientes<sup>363</sup>. De igual forma, Hanazaki comprobó que los pacientes

con VHC tenían una mayor incidencia de recidiva intrahepática aunque no se asociaba con peor supervivencia o supervivencia libre de enfermedad <sup>364</sup>.

#### 6.3.4.3.1.3. Hepatopatía por VHB y VHC.

En un estudio oriental se compararon los pacientes con coinfección VHB y VHC frente a los pacientes con una sola infección, demostrando que aunque presentaban una morbimortalidad ligeramente superior, la supervivencia y la supervivencia libre de enfermedad no mostraba diferencias estadísticamente significativas, con una supervivencia a 5 años del 40 % <sup>365</sup>.

#### 6.3.4.3.2. Papel de la cirrosis hepática.

Poon, en un estudio de 135 pacientes con CHC resecaos, comprueba que la presencia de cirrosis condiciona la supervivencia y la SLE <sup>352</sup>. En otro estudio, Poon comprueba que no existían diferencias en la supervivencia a 5 años entre pacientes con CHCs pequeños con cirrosis originada por el VHB, frente a aquellos que no tenían cirrosis aunque sí hepatopatía VHB (60 vs 61 %). La presencia de una GOT > 100 ng/ml se ha relacionado con un peor pronóstico <sup>366</sup>. De igual forma, en pacientes con VHC la presencia de hepatitis tras la resección, determinada por una elevación de la GPT, se ha relacionado con una peor SLE <sup>367</sup>. En otro estudio se comprueba que los pacientes con mayor grado de hepatitis (de actividad necroinflamatoria) en el tejido no tumoral tienen una peor supervivencia libre de enfermedad <sup>368</sup>.

Parece ser que la presencia de fibrosis hepática se asocia con una mayor incidencia de recidiva, probablemente por el desarrollo de tumores de novo. Así, en un

estudio de Ko, sobre 138 pacientes con resecciones curativas de CHC, la presencia de fibrosis hepática y el bajo nivel de albúmina se asocian con una mayor incidencia de recidiva intrahepática<sup>369,370</sup>. En un estudio previo el mismo autor había demostrado que la presencia de hepatitis crónica agresiva se asocia con una mayor incidencia de recidiva (84 %) y con una peor supervivencia<sup>371</sup>. Un estudio reciente sobre pacientes con CHC y con VHB, sugiere que el grado de fibrosis se correlaciona con la supervivencia y SLE, aunque no así el índice de actividad histológica<sup>372</sup>.

En un estudio multicéntrico, tratando de determinar factores pronósticos preoperatorios en pacientes resecados con tumores menores de 5 cm, se demostró que el grado de fibrosis y el estadio Child son factores que condicionan la supervivencia. Junto a estos dos factores, también encuentran el grado de diferenciación histológica como condicionante de la supervivencia. Establecen una clasificación pronóstica con tres estadios: I) Child A, fibrosis 0-4 y bien o moderadamente diferenciados; II) con uno de los criterios: Child B-C, fibrosis 5-6 o pobremente diferenciado; III) 2 ó 3 de los criterios anteriores. Encuentran una correlación pronóstica alcanzando en grado 1 una supervivencia a 5 años del 68 %, 48 % en grado 2 y 28 % en grado 3. Consideran que la cirugía solo se debe aplicar al grado 1 mientras que en el grado 2 se debe valorar el trasplante hepático. Introducen, por lo tanto, el empleo de la biopsia preoperatoria con implicaciones pronósticas<sup>356</sup>.

#### 6.3.4.3.3. Tipo de resección hepática y técnica.

En un estudio de Fuster y cols, encontraron que el tipo de resección tenía una influencia en la supervivencia y SLE, siendo mejores cuando se practicaba segmentectomía que tumorectomía, aunque no encontraron diferencias en la incidencia

de recidiva <sup>294</sup>. Hanazaki, en pacientes con tumores menores de 3 cm, demostró que la recidiva era mayor tras resección parcial (47 %) que tras segmentectomía (25 %), que sería la intervención de elección <sup>373</sup>. Sin embargo, Yamamoto en pacientes con tumores menores de 2 cm no encuentra diferencias entre la subsegmentectomía y la segmentectomía o resecciones mayores <sup>374</sup>. En un estudio chino sobre 1000 resecciones hepáticas no encuentran diferencias entre resecciones segmentarias o lobectomías <sup>375</sup>. Otros autores abogan por la lobectomía para conseguir un margen mayor de 1 cm, especialmente en tumores mayores de 2 cm <sup>376</sup>. Un estudio italiano demuestra una peor supervivencia cuando se realizan resecciones mayores anatómicas que resecciones no anatómicas (supervivencia a 5 años de 61 % vs 37 %) <sup>377</sup>.

En cuanto a la técnica empleada durante la sección parenquimatosa se ha observado que el empleo de una maniobra de Pringle prolongada (> 45 minutos) se asocia con una mayor incidencia de recidiva <sup>313</sup>. Por otro lado, en un estudio de la Universidad de Tokio se demuestra que la ligadura selectiva del pedículo hepático del segmento a resecar se asocia a una mayor supervivencia que el empleo de la maniobra de Pringle, con una supervivencia a 5 años del 64 % vs 37 %, quizás por evitar la diseminación intrahepática durante la resección <sup>378</sup>.

#### 6.3.4.3.4. Tamaño tumoral y número de nódulos.

Los factores predictivos de recidiva tumoral más claramente demostrados son los factores patológicos <sup>319,353,379,380</sup>.

La mayoría de las series coinciden en establecer un tamaño tumoral en torno a 5 cm, con una clara influencia tanto en la supervivencia como en la SLE e incidencia de

recidiva<sup>294,338,355,361,381,382</sup>. Otros autores, como Bismuth aumentan este tamaño hasta los 9 cm<sup>343</sup>.

Experiencias con tumores grandes (> 10 cm), como la presentada por Lee, nos demuestran que la resección curativa puede llevarse cabo con morbimortalidad similar que en pacientes con tumores menores, pero tienen una mayor tendencia a presentar tumores múltiples e invasión vascular y, por lo tanto, una menor SLE<sup>383</sup>. Fong presenta una supervivencia y una SLE a los 5 años del 32 y 23 % respectivamente, para pacientes con tumores mayores de 10 cm<sup>338</sup>.

Es importante considerar la modalidad fibrolamelar, que habitualmente se presenta como tumores de gran tamaño, con un estadio avanzado, y en los que la cirugía puede conseguir buenos resultados de supervivencia a largo plazo<sup>384</sup>.

En cuanto al número de nódulos, Poon demuestra que la presencia de un tumor solitario tiene mejor supervivencia y una mejor SLE<sup>352,355</sup>. El grupo de Brennan, presenta una serie de 106 pacientes resecados por CHC, en la que la presencia de un tumor múltiple era un factor pronóstico importante<sup>382</sup>. Finalmente, se admite que los pacientes con menos de 3 nódulos tienen una menor incidencia de recidiva que aquellos con mayor número de nódulos<sup>294</sup>.

#### 6.3.4.3.5. Afectación bilateral.

Un tema controvertido es si los pacientes con CHC bilateral se benefician o no de un tratamiento quirúrgico. En un estudio español, la afectación bilateral se asoció con una peor supervivencia<sup>298</sup>. Liu, en un estudio comparando pacientes con CHC tratados quirúrgicamente y aquellos tratados con métodos no quirúrgicos, obtiene una mejoría en la supervivencia, con algunos pacientes sobreviviendo más de 3 años, y por lo tanto

considera que la resección debería ser planteada en pacientes seleccionados con bajos riesgos quirúrgicos y buena función hepática <sup>385</sup>.

#### 6.3.4.3.6. Invasión vascular.

La mayoría de las series coinciden que la presencia de invasión vascular, macroscópica o microscópica, es uno de los principales factores afectando la supervivencia, la SLE y la incidencia de recidiva tumoral <sup>111,294,298,313,338,352,354,355,361,381,382,386</sup>. Así en el estudio del grupo de Brennan en presencia de invasión vascular la supervivencia a 5 años era del 28 % frente a un 69 % en su ausencia <sup>382</sup>.

Ya que no existen dudas de que la presencia de invasión vascular condiciona una mayor incidencia de recidiva tumoral y por ende una peor supervivencia y SLE, un aspecto importante sería el alcanzar el diagnóstico preoperatorio de dicha invasión y así obviar la resección en este grupo de pacientes. En este sentido, la presencia de invasión vascular microscópica se ha asociado con un mayor nivel de AFP preoperatoria, mayor tamaño tumoral y la ausencia de cápsula tumoral <sup>387,388</sup>. Zhou y cols han sugerido que la medición de trombotomodulina sérica preoperatoriamente, podría estar en relación con el desarrollo de trombosis portal tumoral, encontrándose más elevada en aquellos pacientes sin trombosis portal tumoral <sup>389</sup>. Otro factor que se ha relacionado con la presencia de invasión vascular es un nivel sérico preoperatorio elevado de factor de crecimiento del endotelio vascular <sup>390</sup>.

#### 6.3.4.3.7. Otros factores patológicos.

Otros factores anatómo-patológicos que en las diferentes series han mostrado tener influencia en la incidencia de recidiva y, por lo tanto, en la SLE son la ausencia de cápsula tumoral o la invasión de la misma <sup>294,298,343,355,382</sup> y la presencia de nódulos satélites <sup>294,298,355</sup>.

El grado de diferenciación no parece tener influencia en la supervivencia, según el estudio del grupo de Brennan <sup>382</sup>, aunque en un estudio oriental de pacientes con hepatopatía por VHC resecaos por CHC, los grados moderada y pobremente diferenciados tenían una mayor incidencia de recidiva tumoral en el estudio univariante <sup>361</sup>. Igualmente, el grado bien diferenciado se ha asociado con una mejor supervivencia y SLE <sup>349</sup>.

#### 6.3.4.3.8. Estadificación TNM de la UICC.

En el trabajo de Hanazaki el estadio IV se asocia con una mayor incidencia de recidiva <sup>313</sup>. Así, Poon encuentra que los estadios pTNM I y II, son factores de buen pronóstico tanto en la supervivencia como en la SLE <sup>355</sup>. En otro estudio de Lau, sobre 204 resecciones hepáticas por CHC, muestra una buena correlación de la supervivencia y la SLE en función del estadio TNM, alcanzando una supervivencia y una SLE a los 5 años del 72 y 56 % respectivamente <sup>381</sup>.

Sin embargo, existen estudios que sugieren que se necesita un nuevo sistema de estadificación ya que el sistema actual no se correlaciona exactamente con la evolución a largo plazo. Así, en un estudio de Poon y cols, analizando solo pacientes en estadio IV, sugieren que existen grandes diferencias dentro del mismo grupo, existiendo un peor pronóstico entre aquellos pacientes que tienen invasión de ramas principales portales o suprahepáticas que entre aquellos que no la tienen <sup>391</sup>. En un estudio italiano,

sobre 53 pacientes con CHC sobre hígado cirrótico, demuestran que la clasificación UICC pTNM no tiene validez para pronosticar la evolución a largo plazo ya que en el estadio II incluyen pacientes con y sin invasión vascular. Proponen utilizar la modificación introducida por Izumi con la que demuestran una buena correlación en la supervivencia y SLE <sup>111</sup>.

#### 6.3.4.3.9. Otros factores clínicos.

La edad no empeora el pronóstico, y así en un estudio de Poon comparando pacientes mayores de 70 años con pacientes más jóvenes no demuestran diferencias ni en morbi-mortalidad ni en la supervivencia a largo plazo, aunque la tasa de reseccabilidad era menor en los ancianos <sup>392</sup>. En sentido contrario, en un estudio oriental los pacientes más jóvenes tenían peor SLE y mayor incidencia de recidiva, aunque la supervivencia global se equiparaba a la de los pacientes mayores, ya que se asociaba con tumores mayores, resecciones mayores y mayor necesidad de transfusión perioperatoria <sup>393</sup>.

La presencia de síntomas se ha relacionado con una peor supervivencia a largo plazo <sup>354,382</sup>. Son factores de buen pronóstico para la supervivencia a largo plazo el sexo femenino, una albúmina preoperatoria mayor de 4 g/dl y unas cifras de GOT < 50 U/l, que también lo son para la SLE <sup>355</sup>. En un estudio oriental centrándose en tumores pequeños se comprobó que las cifras de albúmina por debajo de 3,7 g/dl y la presencia de una retención de verde de indocianina mayor del 10 % a los 15 minutos, condicionan de modo importante la supervivencia <sup>394</sup>. En una serie de 204 resecciones hepáticas, Lau demostró que una retención de verde de indocianina menor del 14 % condiciona de manera importante la supervivencia a largo plazo <sup>381</sup>. En diferentes series, cifras

mayores de 20-30 % de retención de verde de indocianina a los 15 minutos se han asociado con una mayor incidencia de recidiva y una peor supervivencia <sup>313,349</sup>.

La recuperación de la función hepática postoperatoria también se ha relacionado con la incidencia de recidiva y la SLE. Así, los pacientes con peor función (cifras elevadas de GOT, GPT y bilirrubina y bajas de albúmina) tienen una mayor incidencia de metástasis intrahepáticas y una recidiva más precoz (en el primer año) <sup>395</sup>.

Finalmente, los niveles preoperatorios de AFP también tienen su implicación pronóstica y así los pacientes con niveles de AFP mayor de 500 ng/ml tienen mayor riesgo de recidiva y peor supervivencia que aquellos con AFP menor de 500 ng/ml <sup>396,397</sup>. Hanazaki, en pacientes con VHC, encuentra que una AFP > 1000 ng/ml afecta a la supervivencia y la SLE <sup>386</sup>. Por otro lado, como ya hemos mencionado, niveles elevados de AFP preoperatoriamente se han correlacionado con la presencia de invasión vascular microscópica <sup>387,388</sup>.

#### 6.3.4.3.10. Factores genéticos y de biología molecular.

La relación del gen p53 con la incidencia de recidiva no está claramente demostrada <sup>398,399</sup>, aunque existen estudios en los que la presencia de p53 en el tejido tumoral se asocia con mayor incidencia de invasión vascular microscópica y por lo tanto mayor incidencia de recidiva <sup>400</sup>. En otro estudio chino, la sobreexpresión de p53 se asocia con una peor supervivencia aunque no se ha relacionado con la SLE <sup>401</sup>.

La presencia de aneuploidía en las células tumorales se ha asociado con un peor pronóstico <sup>398</sup>. Se ha sugerido que la presencia de células tumorales circulando en la sangre periférica se asocia, igualmente, con un peor pronóstico <sup>402</sup>.

En un estudio de Chao, el nivel preoperatorio de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) se ha asociado con la recidiva, la SLE y la supervivencia global, encontrándose más elevado que en la población normal <sup>403</sup>.

La expresión de HSP-27 (“heat shock protein”) también se ha sugerido que puede ser un poderoso indicador pronóstico y que está relacionada con el grado histológico y la supervivencia y SLE de pacientes con CHC (a mayor expresión, peor pronóstico) <sup>404</sup>. La expresión de otra proteína, VCP o p97 (proteína relacionada con el mecanismo antiapoptosis), se ha asociado con una peor evolución de los pacientes con CHC <sup>405</sup>.

Otro factor que se ha relacionado con la evolución a largo plazo es el nivel de IL-10 preoperatorio, que se encuentra elevado en pacientes con CHC respecto a la población normal, disminuye tras la cirugía y es factor pronóstico de SLE <sup>406</sup>.

El índice de Ki-67 también se ha sugerido como marcador pronóstico; así los pacientes con un índice de Ki-67 mayor del 10 % tienen una SLE significativamente inferior a aquellos con un índice Ki-67 menor del 10 % <sup>407</sup>.

Se ha asociado con tumores de mayor tamaño y estadios más avanzados la presencia de pérdidas alélicas en el cromosoma 13q, posiblemente por inactivación de genes supresores, que favorecerían la progresión tumoral <sup>408</sup>.

La expresión de ARNm de gammaglutamiltranspeptidasa, tanto en el tejido tumoral como en el tejido normal, se ha relacionado con una mayor incidencia de recidiva y peor supervivencia libre de enfermedad <sup>409</sup>.

También se ha relacionado con la incidencia de recidiva la densidad de microvasos en el tumor, medida a través de marcaje de CD34; así los pacientes con tumores menores de 5 cm y con elevadas MDV-CD34 tienen una recidiva más precoz

<sup>410</sup> <sup>411</sup>.

En un estudio reciente se ha demostrado que la presencia de concentraciones elevadas de colágeno tipo IV 7s ( $> 8$  ng/ml) se asocia con una mayor incidencia de recidiva tumoral <sup>412</sup>.

Finalmente, también se ha visto una asociación entre la actividad de telomerasa aumentada y la mayor incidencia de recidiva tumoral <sup>413,414</sup>.

#### *6.3.5. Tratamiento quirúrgico de la variante fibrolamelar.*

El CHC fibrolamelar tiende a presentarse en pacientes jóvenes y en estadios más avanzados, con tumores de gran tamaño, sin embargo su curso evolutivo parece ser algo más benigno y por lo tanto, suele considerarse justificada el hacer una resección quirúrgica <sup>384</sup>, alcanzándose supervivencias a 3 años del 100 %. Los factores pronósticos que se han identificado son el tamaño tumoral, la presencia de tumores múltiples, de invasión vascular, y de afectación linfática. El principal problema que presentan estos tumores es, que al asentar sobre un hígado sano y ser indolentes, se diagnostican de forma tardía y en estadios avanzados. En los casos en los que no se puede realizar una resección completa, está indicado el trasplante hepático, consiguiendo también buenas supervivencias <sup>415,416</sup>.

#### *6.3.6. Indicaciones de la cirugía citorreductora paliativa.*

Se ha postulado que la resección citorreductora podría tener un papel como tratamiento paliativo de pacientes con CHC irreseccables. Yamamoto propone un índice de reducción tumoral (RTI), teniendo en cuenta el tamaño del nódulo residual de mayor diámetro y el número de nódulos residuales (RTI = tamaño nod mayor \* n° nod) y la

presencia o no de enfermedad extrahepática. Considera que la resección paliativa está indicada en los pacientes sin enfermedad extrahepática y con un RTI < 5, consiguiendo supervivencias al año del 67 % y a los tres años del 33 %. Considera igualmente necesario el empleo de tratamientos adyuvantes a la cirugía para aumentar las tasas de supervivencia <sup>417</sup>.

Parece claro que hoy en día puede estar justificada la resección quirúrgica en pacientes con CHC avanzado (estadio IV), especialmente en determinados grupos de pacientes como aquellos con CHC fibrolamelar o con CHC sobre hígado sano en los que se pueden conseguir supervivencias prolongadas <sup>418</sup>. En este sentido, Shimada propone que la cirugía es el tratamiento de elección en pacientes con estadio IVa cuando se puede conseguir una resección completa o cuando el tumor residual puede ser tratado con otras técnicas como microondas o etanolización <sup>419</sup>. Establece un método de selección en función del grado de invasión portal y la presencia de metástasis intrahepáticas que nos ayudan a seleccionar los pacientes para cirugía <sup>420</sup>. Tanaka propone que la cirugía asociada a tratamiento adyuvante puede conseguir largas supervivencias en pacientes con CHCs avanzados con invasión portal o biliar <sup>421,422</sup>.

Existen programas que utilizan la cirugía secuencial tras quimioinmunoterapia (cisplatino, alfa-interferón, doxorubicina y 5-fluoruracilo) para el control de tumores, en principio irresecables, con unos resultados esperanzadores en aquellos pacientes que responden a la quimioterapia <sup>423</sup>.

#### *6.3.7. Papel de la QETA preoperatoria.*

Se ha sugerido que se podría emplear la QETA preoperatoria para disminuir la incidencia de recidiva tras la resección de un CHC. Sin embargo existen estudios que

demuestran, que aunque la QETA preoperatoria disminuye la incidencia de recidiva durante el primer año, la tasa global de muerte por cáncer es similar en pacientes que recibieron este tratamiento y en aquellos que no lo recibieron. Y, además, puede ocurrir el efecto contrario, que la supervivencia a los 5 años era muy inferior en los pacientes con QETA (24 %) frente a los no embolizados (63 %), especialmente en pacientes cirróticos, ya que aumentan las muertes por fallo hepático y hemorragia digestiva. Por lo tanto, parece que no está justificado su empleo preoperatorio<sup>298,424</sup>. Aun más, existen trabajos en los que se demuestra que el empleo de la QETA preoperatoria aumenta la incidencia de recidiva además de empeorar el pronóstico por empeorar la función hepática, y por lo tanto, no recomiendan su empleo<sup>313</sup>.

#### *6.3.8. Papel de la QETA postoperatoria.*

Con objeto de disminuir la recidiva intrahepática se ha empleado la inyección intraarterial de lipiodol junto a doxorubicina y mitomicina C en pacientes que presentaban invasión vascular, consiguiéndose mejor SLE pero sin mejorar la supervivencia global. Por lo tanto, el papel de la quimioterapia adyuvante postoperatoria tampoco está aclarado<sup>425</sup>.

#### *6.3.9. Papel del abordaje laparoscópico en la cirugía del CHC.*

En un estudio de 37 resecciones hepáticas realizadas por vía laparoscópica en pacientes con tumores malignos, se pudo observar que en el caso de CHC el sangrado perioperatorio era mayor, con mayor incidencia de transfusión y de conversión a cirugía abierta, existía mayor incidencia de complicaciones postoperatorias y mayor necesidad

de clampaje pedicular. Por otro lado, era más complicado alcanzar un margen de seguridad adecuado. Por todo ello, consideran que el papel de la cirugía laparoscópica en el tratamiento de pacientes con CHC sobre hígado cirrótico debe ser evaluado y aclarado con estudios más amplios <sup>426</sup>.

#### *6.3.10. Comparación entre la resección y otras modalidades terapéuticas.*

Existen múltiples estudios que tratan de determinar cuál es la mejor opción terapéutica que ofrecer a un paciente con CHC. En un estudio de Bronowicki y cols, que compara la resección con el trasplante hepático y la QETA, las probabilidades globales de supervivencia a los 5 años son similares en los tres grupos (45 %) siendo la recidiva menor en el grupo de la QETA (35 % a 3 años) frente a un 64 % y 70 % en los grupos de cirugía y trasplante, respectivamente. Consideran, que el tratamiento de elección continúa siendo la resección quirúrgica, pero que la QETA podría jugar un papel importante <sup>207</sup>.

En un estudio de Huang y cols, demuestran que, aunque no existen diferencias significativas, la supervivencia a 5 años era mayor en los pacientes resecaos (43 %) que en los que se emplea la QETA (34 %), demostrando, además, que en los pacientes ancianos (> 70 años) la QETA obtiene unos pobres resultados (supervivencia a 5 años del 11 %) y, por lo tanto, debe limitarse su empleo <sup>427</sup>.

Otros estudios comparan la resección quirúrgica con la alcoholización percutánea, demostrando que la supervivencia a 5 años es mayor en los pacientes resecaos, con una menor incidencia de recidiva, pero sin diferencias significativas, considerando que la alcoholización es una buena opción en los pacientes que no pueden ser resecaos <sup>230,428,429</sup>.

#### **6.4. Trasplante hepático como tratamiento del CHC.**

Inicialmente el único tratamiento quirúrgico curativo planteado a los pacientes con CHC era la resección parcial. Como hemos visto, está gravada con una alta incidencia de recidiva tumoral debido a que la resección parcial elimina el tumor pero sigue persistiendo la enfermedad hepática de base con su potencial de degeneración maligna. Con el objetivo de tratar tanto el tumor como la hepatopatía de base, para disminuir la recidiva y aumentar la supervivencia a largo plazo de estos pacientes, se planteó el trasplante hepático ortotópico (THO) como opción de tratamiento.

Desde los primeros trasplantes hepáticos realizados por Starzl y Calne, en todas las series que incluían pacientes con CHC, se observó que, aunque existían casos de supervivencias prolongadas, la recidiva era mayor de la esperada llegando a tasas de recidiva del 65 % y constituyendo la principal causa de muerte, con una supervivencia a largo plazo menor que aquellos pacientes trasplantados por causas no tumorales<sup>430,431,432,433,434,435</sup>. Esto hizo que se replanteara la indicación de THO en pacientes con CHC, intentando dilucidar qué pacientes se beneficiarían más de este tratamiento, en función de diferentes parámetros clínicos o patológicos.

En los años posteriores, con una selección estricta de los pacientes con cirrosis y CHC candidatos a THO se han obtenido tasas de supervivencia a largo plazo similares a aquellos pacientes que no tenían CHC<sup>436,437,438,439</sup>, alcanzando mejores tasas de supervivencia (alrededor del 70 %) y menores tasas de recidiva (en torno a un 10 %) que con la resección parcial<sup>440,441,442,443</sup>.

Según el Registro Español de Trasplante Hepático, desde 1984 al 2000, el CHC es la causa principal del 9 % de los THO efectuados en España, siendo causa secundaria en el 6,2 %, alcanzándose una supervivencia del 53,3 % a los 8 años<sup>444</sup>.

#### 6.4.1. Factores relacionados con la supervivencia e incidencia de recidiva.

A lo largo de los años todos los equipos han tratado de determinar qué factores tenían una influencia en la supervivencia a largo plazo y en la incidencia de recidiva tumoral de los pacientes trasplantados por CHC, con objeto de establecer qué pacientes se beneficiarían del trasplante.

##### 6.4.1.1. Tamaño y número de nódulos.

Bismuth y cols, en una serie de 60 pacientes trasplantados por CHC, encontraron que los pacientes con tumores solitarios menores de 3 cm y con 1-2 nódulos (tradicionalmente considerados candidatos a la resección parcial) tenían mejor SLE que con la resección parcial (83 % vs 18 % a los 3 años), y consideran a este grupo de pacientes como los mejores candidatos para el THO <sup>445</sup>. En un estudio posterior confirman que el tamaño tumoral, el número de nódulos y la presencia de invasión vascular determinaban la incidencia de recidiva <sup>446</sup>.

Mazzaferro en 1996 <sup>122</sup> publica un estudio presentando una SLE a 4 años del 83% en pacientes trasplantados con CHC solitario menor de 5 cm o con menos de 3 nódulos no mayores de 3 cm, y considera estos unos criterios de selección válidos para ofertar un trasplante hepático.

Klintmalm, en el Registro Internacional de Tumores Hepáticos en Trasplante Hepático, confirma que un tamaño tumoral mayor de 5 cm tiene un importante impacto en la supervivencia, tanto en tumores conocidos como incidentales <sup>447,448</sup>.

Por lo tanto, parece claro que el número de nódulos y el tamaño de los mismos, tienen una influencia trascendental en la incidencia de recidiva y en la supervivencia de

estos pacientes. Son múltiples los estudios que han demostrado altas tasas de supervivencia con baja recidiva utilizando el número de nódulos (menor de 3) y el tamaño tumoral como criterios de selección <sup>6,449,450</sup>.

El grupo de la Universidad de California establece nuevos criterios de selección de los pacientes con CHC candidatos a THO: un tumor solitario menor de 6,5 cm o tres nódulos o menos con el nódulo de mayor tamaño menor o igual a 4,5 cm, siendo el diámetro tumoral total menor o igual a 8 cm. En su experiencia los pacientes que cumplen estos criterios tienen una supervivencia a 2 años > 70 %, y demuestran que los pacientes que cumplen estos criterios pero superan los criterios de Milán tienen una supervivencia a 2 años del 86 %. Consideran, por lo tanto, que estos criterios se adaptan mejor que los criterios de Milán a la evolución a largo plazo <sup>123</sup>.

#### 6.4.1.2. Presencia de invasión vascular

Un factor histológico claramente relacionado con la recidiva y con la SLE, confirmado en múltiples series, es la presencia de invasión vascular macroscópica <sup>437,441,443,447,448,449,451,452</sup>. En un trabajo de Hemming, los pacientes con invasión vascular presentaban una recidiva del 65 % a los 5 años frente a un 4 % de recidiva en los pacientes sin invasión vascular <sup>438</sup>. Desgraciadamente, la invasión vascular se suele detectar en el examen histológico de la pieza de hepatectomía y no se consigue diagnosticar preoperatoriamente en muchos casos. Serían necesarias técnicas de imagen más precisas para conseguir su diagnóstico y eliminar así a estos pacientes de aquellos a los que se les ofrece un THO como tratamiento de su CHC. Se ha evidenciado que un tamaño tumoral mayor de 5 cm y la presencia de un tumor pobremente diferenciado se asocian con la presencia de invasión vascular macroscópica <sup>451</sup>. Esto llevaría a pensar

que una biopsia preoperatoria nos podría ayudar, conociendo el grado de diferenciación histológica, a predecir la invasión vascular. Sin embargo, como opina Hemming la biopsia no aportaría un beneficio importante por la baja proporción de pacientes con grado pobremente diferenciado y el riesgo de diseminación tumoral en el trayecto de la punción. Sí parece lógico mantener como límite el tamaño tumoral de 5 cm por la alta asociación de invasión vascular observada por encima de los 5 cm<sup>438</sup>.

#### 6.4.1.3. Estadío tumoral

Múltiples estudios demuestran que los pacientes con estadio IV de la clasificación TNM tienen una mayor probabilidad de recidiva y una menor SLE<sup>438,450,452,453</sup>. Sin embargo, en estadios intermedios (I, II, III), no se ha demostrado una clara correlación con la incidencia de recidiva, lo que ha llevado a algunos autores a plantearse un nuevo sistema de estadificación teniendo en cuenta los factores que han demostrado afectar la SLE (profundidad de invasión vascular, distribución bilobar, estado de los nódulos, tamaño tumoral)<sup>106,438</sup>. Iwatsuki postula un nuevo sistema de clasificación en función de la suma de los riesgos relativos de recidiva de los factores: afectación bilobar, tamaño tumoral o presencia de invasión vascular. Establece una escala de 0 a 5, encontrando una mejor correlación con la SLE que el sistema TNM<sup>107</sup>.

#### 6.4.1.4. Otros factores.

Otros factores clínicos e histológicos que se han relacionados con mayores tasas de recidiva y peores supervivencias son: nivel de AFP mayor de 300 ng/ml<sup>449</sup>, ausencia de cápsula, afectación bilateral<sup>107</sup>, presencia de nódulos satélites<sup>449</sup>, afectación de

ganglios linfáticos<sup>447,448,452</sup>, grado histológico pobremente diferenciado<sup>447,448</sup> y cirrosis hepática de origen vírico<sup>452</sup>. Hemming no pudo demostrar diferencias significativas entre los pacientes con cirrosis por VHC y aquellos con cirrosis de otra etiología, aunque sí existe una tendencia a una peor supervivencia probablemente en relación con la recidiva de la hepatitis C que puede exponer al paciente al riesgo de desarrollar un nuevo CHC. En este mismo estudio existe una peor supervivencia en los pacientes VHB + que desaparecía cuando se trataba a estos pacientes con lamivudina o IgHB, alcanzando supervivencias a 5 años del 72%<sup>438</sup>.

El tipo de inmunosupresión empleada no parece influir en la supervivencia e incidencia de recidiva. Sin embargo, en un trabajo de Mazzaferro se observa que existía una peor SLE en los pacientes que mantenían los esteroides más de seis meses, con un riesgo de desarrollar recidiva 4 veces mayor que aquellos que suspendían los esteroides antes de los 6 meses<sup>453</sup>. Con la política actual de retirada precoz de los esteroides en los regímenes inmunosupresores, no parece tener especial importancia en la incidencia de recidiva.

#### *6.4.2. Papel del trasplante hepático en el tratamiento del CHC avanzado.*

En los últimos años, aparecen estudios que sugieren que se podrían ampliar los criterios de selección y que el trasplante hepático podría jugar también un papel en el tratamiento de pacientes con CHC avanzado.

Yao y cols proponen un criterio ampliado, considerando candidatos a trasplante hepático pacientes con tumores solitarios menores de 6,5 cms o menos de tres nódulos no mayores de 4,5 cm con un diámetro tumoral total menor de 8 cm. De los 70 pacientes incluidos en su serie, los 60 pacientes que cumplían estos criterios

presentaban una supervivencia a los 5 años del 75 % frente un 50 % al año en los 10 pacientes que superaban estos criterios. Observaron también que muchos de los pacientes incluidos en el estadio pT3 se ajustaban a estos criterios alcanzando mayor supervivencia que aquellos que no se ajustaban al mismo. Por lo tanto, según estos autores se podrían ampliar los criterios de selección de Mazzaferro manteniendo buenas supervivencias <sup>454</sup>.

En otro estudio del Mount Sinai Medical Center se emplea el THO, combinado con QETA preoperatoria y quimioterapia peri y postoperatoria, para el tratamiento de pacientes con CHC mayores de 5 cm. Consiguen una SLE media de 45,5 meses, permaneciendo 19 de 43 pacientes (44 %) vivos al final del estudio, con una tasa de recidiva del 40 %. Encontraron que un diámetro mayor de 7 cm y la presencia de invasión vascular se relacionaban con la presencia de recidiva, aunque solo el diámetro tumoral afectaba de manera significativa la SLE. Por lo tanto, estos autores consideran que estos pacientes, especialmente con tumores entre 5 y 7 cms, pueden seguir beneficiándose del THO asociando un adecuado programa de terapia adyuvante <sup>455</sup>.

Quizás un factor importante que puede influir drásticamente en la supervivencia a largo plazo, especialmente cuando se amplían los criterios de selección, es el tiempo que el paciente permanece a la espera del trasplante. En esta espera se puede producir un crecimiento tumoral que puede hacer que el paciente pase ya a un estadio histológico en el que los resultados a largo plazo sean pobres, e incluso puede aparecer enfermedad extrahepática haciendo que el paciente salga de lista. En un estudio de Llovet y cols, en el que analizan el beneficio del THO en el tratamiento de pacientes con CHC, observaron que hasta un 23 % de los pacientes en espera del trasplante se perdían por progresión tumoral o por fallecimiento por insuficiencia hepática, minimizándose así el potencial beneficio del THO en la supervivencia en pacientes con CHC <sup>456</sup>.

6.4.3. *Papel de las terapias adyuvantes asociadas al THO en el tratamiento de pacientes con CHC.*

Con el objeto de frenar la progresión tumoral durante el tiempo de espera del paciente a un THO, la mayoría de los equipos han empleado técnicas adyuvantes, fundamentalmente la QETA. Sin embargo, ésta podría descompensar la enfermedad hepática del paciente haciéndole salir de la lista de espera. Por ello, ¿juega realmente algún papel el empleo de la QETA previa al trasplante hepático?. En un estudio de Spreafico empleando QETA preoperatoria obtiene una respuesta en el 36 % de los pacientes (con necrosis mayor del 90 % del nódulo tumoral) , sin ninguna muerte relacionada con la QETA y concluye que es un tratamiento efectivo en pacientes en espera de un trasplante hepático <sup>457</sup>. Harnois y cols también consideran que la QETA es bien tolerada en pacientes en espera de un trasplante hepático, consiguiendo buenos resultados de supervivencia <sup>458</sup>. Bismuth y cols practican QETA preoperatoria en el 52 % de los pacientes de su serie y solo demuestran un discreto beneficio en los pacientes con tumores menores de 3 cm <sup>446</sup>. Para disminuir el posible efecto pernicioso de la quimioembolización sobre la función hepática, Yao y cols, realizan la misma 24 horas antes del trasplante. A pesar de todo ello no pudieron demostrar ningún beneficio en cuanto a supervivencia o tasa de recidiva de los pacientes con QETA (60 % de los pacientes) respecto a los que no la recibieron <sup>454</sup>. Mazzaferro tampoco objetiva ningún beneficio con la QETA previa al trasplante <sup>122</sup>. Oldhafer y cols publican un trabajo, en el que a pesar de presentarse una necrosis mayor del 50 % en los tumores de la mayoría de los pacientes que recibieron QETA pretrasplante, no existe ningún beneficio en la supervivencia, e incluso parece haber un mayor riesgo de desarrollar complicaciones infecciosas postoperatorias <sup>216</sup>.

Aunque los resultados de las diferentes series son contradictorios, parece lógico ofrecer una terapia que frene el crecimiento tumoral durante el tiempo de permanencia en lista de espera para trasplante hepático de los pacientes con CHC.

Otra forma de disminuir la incidencia de recidiva sería la aplicación de quimioterapia postoperatoria <sup>459</sup>. Bismuth, en su centro, emplea quimioterapia sistémica postoperatoria en aquellos pacientes que presentan signos histológicos de mal pronóstico (invasión vascular, nódulos satélites o ausencia de cápsula) <sup>446</sup>. Sin embargo, su empleo no está muy extendido en la actualidad.

Quizás estas terapias jueguen un mayor papel si se amplían los criterios de selección a tumores más avanzados. Ya hemos visto que con un programa combinado de QETA previa al trasplante y quimioterapia sistémica durante el trasplante y durante el postoperatorio se consiguen buenas supervivencias en pacientes con CHC mayores de 5 cm <sup>455,460</sup>.

#### 6.4.4. *Papel del trasplante hepático con donante vivo en el tratamiento de los pacientes con CHC.*

Uno de los principales problemas del trasplante hepático como tratamiento de un paciente con cirrosis y CHC es el tiempo de espera, que puede ser largo, y que puede ocasionar la progresión tumoral haciendo que el paciente pierda la oportunidad de tratamiento por diseminación tumoral. Se ha intentado frenar esta progresión mediante la aplicación de terapias adyuvantes. En nuestros días, surge como alternativa el trasplante hepático con injerto parcial procedente de un donante vivo que podría acortar drásticamente los tiempos de espera e incluso hacer que se amplíen las indicaciones. En la literatura existen casos aislados de trasplante hepático con donante vivo en pacientes

con CHC, y aunque no se pueden sacar conclusiones, parece una opción válida equiparable al trasplante hepático con donante cadáver <sup>461,462,463,464</sup>.

Una de las series más largas la presenta el grupo de Tanaka, con 56 pacientes con CHC trasplantados con lóbulo hepático derecho procedente de donante vivo. El único criterio de exclusión era la presencia de metástasis extrahepática y de invasión vascular. A pesar de ello, el 54 % de los pacientes son estadio TNN IVa y el 45 % no cumplen los criterios de Milán. Consiguen una supervivencia a los 3 años del 55 % y consideran que es una opción válida para tratar a estos pacientes, ampliando los criterios de Milán <sup>465</sup>.

Dado que no existen estudios controlados se han ideado análisis de decisión utilizando el modelo Markov para estudiar el impacto real del trasplante hepático con donante vivo en la supervivencia de pacientes con CHC. En un análisis de Cheng y cols, sobre una hipotética cohorte de pacientes con cirrosis estadio Child A y un tumor solitario de 3-5 cm, el trasplante hepático con donante vivo aumentaba la esperanza de vida 4,5 años respecto al trasplante hepático con donante cadáver <sup>466</sup>.

En otro análisis de esperanza de vida y coste-efectividad de Sarasin y cols, observaron que el trasplante hepático con donante vivo mejora la esperanza de vida en pacientes con CHC precoz con una razón coste-beneficio aceptable cuando el tiempo de espera supera los 7 meses. Esta mejora en la esperanza de vida y en la relación coste-beneficio eran más dependientes de la tasa de salida de lista y de la evolución postrasplante que de la mortalidad del donante. Para un tiempo ganado de 12 meses en la lista de espera, la esperanza de vida puede mejorar hasta en 2,8 años con el trasplante hepático con donante vivo respecto al trasplante hepático de cadáver <sup>467</sup>.

Con la evolución de la técnica del trasplante hepático con donante vivo se podrá definir cuál es el papel real de esta opción terapéutica en el tratamiento de los pacientes con cirrosis hepática y CHC.

*6.4.5. Papel del trasplante hepático en el tratamiento de una recidiva de CHC.*

Finalmente, el trasplante hepático podría jugar un papel en el rescate de pacientes que presentan una recidiva hepática tras una resección hepática parcial y que, por empeoramiento de la función hepática, ya no son candidatos a una nueva resección. No existen muchos casos publicados en la literatura. Jonas y cols aportan dos casos y postulan que es posible el control tumoral mediante un trasplante hepático en pacientes con recidiva de un CHC tras una resección parcial. Sin embargo, estas indicaciones deben ser individualizadas intentando, mediante las pruebas de imagen preoperatorias, eliminar la posibilidad de que exista invasión vascular ya que, por otro lado, la existencia de una recidiva puede hacer presuponer la presencia de infiltración vascular, salvo en los casos de tumores de novo<sup>468</sup>.

## **OBJETIVOS**

Basándonos en todo lo expuesto en la revisión de la literatura, nos planteamos, mediante el análisis de la experiencia del Servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Órganos Abdominales del Hospital 12 de Octubre de Madrid en el tratamiento quirúrgico (resección parcial y trasplante hepático) de los pacientes con carcinoma hepatocelular, los siguientes objetivos:

1. Analizar los resultados, en cuanto a morbimortalidad y supervivencia a largo plazo, de los pacientes sometidos a una resección parcial por un CHC.
2. Determinar los factores, epidemiológicos, clínicos e histológicos, que condicionan la supervivencia a largo plazo, la incidencia de recidiva tumoral y la SLE, de los pacientes resecados por CHC.
3. Determinar la morbimortalidad y los resultados a largo plazo de los pacientes sometidos a trasplante hepático por CHC.
4. Determinar los factores de riesgo de recidiva tumoral, que condicionan la supervivencia y la SLE de los enfermos trasplantados con CHC.
5. Comparar los resultados de supervivencia, incidencia de recidiva y SLE de las dos modalidades de tratamiento quirúrgico (resección parcial y THO) de los pacientes con CHC.

El objetivo final de este trabajo, es por lo tanto, tratar de determinar aquellos pacientes con CHC que se beneficiarían de un trasplante hepático, y aquellos que lo harían de una resección parcial, para así optimizar las posibilidades de tratamiento y de supervivencia.

## ***PACIENTES Y MÉTODO***

### **1. Pacientes .**

Entre Junio de 1986 y Diciembre de 2001 se realizaron en el Servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Órganos Abdominales del Hospital 12 de Octubre de Madrid 130 laparotomías en 125 pacientes con el diagnóstico de CHC. Durante el mismo período de tiempo se realizaron 830 trasplantes hepáticos, de los cuales 71 se realizaron en pacientes con CHC (8,5 %). De esta población obtenemos nuestra muestra de estudio con los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

#### *1.1. Criterios de inclusión.*

- Pacientes sometidos a una resección hepática parcial por CHC.
- Pacientes trasplantados con el diagnóstico preoperatorio de CHC.
- Pacientes trasplantados sin diagnóstico preoperatorio de CHC en los que, durante la intervención quirúrgica o en el examen histológico de la pieza se evidencia un CHC (incidentales).

#### *1.2. Criterios de exclusión.*

- Pacientes intervenidos con el diagnóstico de CHC en los que no se extirpa la tumoración por presentar diseminación abdominal, por su localización, o porque la resección de parénquima hepático necesaria originaría insuficiencia hepática grave.

- Pacientes que se someten a segunda o sucesivas resecciones parciales por recidiva tumoral. Solo consideramos la primera resección incluyendo los procedimientos posteriores dentro del período de seguimiento del paciente.
- Pacientes perdidos en el seguimiento tras la intervención quirúrgica, con datos insuficientes tras el alta hospitalaria.

### *1.3. Grupos de estudio.*

De las 130 laparotomías, excluimos 30 laparotomías en las que el tumor se consideró irreseccable. De las restantes 100 resecciones parciales, en 3 ocasiones se trató de una segunda resección por recidiva tumoral, siendo también excluidos. Por último, de los 97 pacientes en los que se realizó resección parcial, 4 pacientes fueron perdidos tras el alta hospitalaria y por ello son excluidos. Por lo tanto, aplicando los criterios de inclusión y exclusión, obtenemos una muestra de estudio de **165 pacientes**, que distribuimos en dos grupos: **grupo A** (pacientes sometidos a resección parcial por CHC) con 93 pac y **grupo B** (pacientes trasplantados con CHC) con 71 pac.

## **2. Características principales de la muestra de estudio.**

En el **grupo A** se incluyen 93 pacientes con una edad media de  $59,43 \pm 13,48$  años (18-75). La distribución por sexos es de 73 hombres (78,5%) y 20 mujeres (21,5%), con una razón de 3,65/1. En el **grupo B** incluimos 71 pac con una edad media de  $54,01 \pm 8,77$  años (15-70) con una distribución por sexos de 56 hombres (78,9%) y 15 mujeres (21,1%), con una razón de 3,71/1.

Como queda recogido en la tabla 7, dentro del grupo A, el 81,7 % de los pacientes (76 pac) tienen una hepatopatía de base, correspondiente a una cirrosis hepática en 64 pac y hepatitis crónica en otros 12 pac (diagnosticadas histológicamente en la pieza de resección). Todos los pacientes del grupo B presentaban cirrosis hepática.

El resto de características epidemiológicas de la muestra, tanto del grupo A como del grupo B, se exponen en el apartado de resultados, en el estudio descriptivo de ambos grupos.

### **3. Definiciones de las variables objeto de estudio.**

#### *3.1. Variables epidemiológicas.*

- Edad: se considera la edad del paciente, medida en años, el día de la intervención. A la hora de analizar los resultados dividiremos a los pacientes en dos grupos, estableciendo como punto de corte la edad media.
- Sexo: variable dicotómica que define el sexo del paciente (hombre/mujer).
- Etiología: define la causa que origina la enfermedad hepática, en aquellos pacientes que la presentan, sobre la que se desarrolla el CHC. Diferenciamos, como agentes etiológicos, VHB, VHC, asociación de VHB + VHC, alcohol, asociación de alcohol y VHB, asociación de alcohol y VHC, y otras etiologías. Para realizar el análisis de resultados, agruparemos los pacientes con etiología vírica y los pacientes con participación del alcohol (en solitario o asociado a virus).

### 3.2. Variables funcionales preoperatorias.

- Estadio Child-Pugh: escala clínico-funcional que permite definir el estado funcional preoperatorio del paciente. Diferenciamos los estadios A, B o C (siguiendo el sistema de puntuación recogido en la tabla 1) <sup>93</sup>.
- Clasificación OKUDA: otra escala de valoración de función hepática, presentada en la tabla 2 <sup>104</sup>. Variable cualitativa que puede tomar los valores I, II o III.
- Ascitis: variable cualitativa que hace referencia a la presencia de ascitis preoperatoriamente así como a la gravedad de la misma, controlable con tratamiento médico (leve) o incontrolable (moderada-grave).
- Bilirrubina: variable sólo estudiada en el grupo A, hace referencia al nivel sérico de bilirrubina preoperatoria, medida en mg/dl. Agrupamos a los pacientes con cifras menores de 1,2 mg/dl y aquellos con cifras mayores a este valor. Igualmente, estableceremos una segunda agrupación considerando como punto de corte la cifra de 3 mg/dl.

### 3.3. Otras variables preoperatorias.

- AFP: variable cuantitativa que recoge el nivel del marcador alfa-fetoproteína sérico preoperatorio. Se mide en ng/ml. Consideramos un valor no patológico cuando es menor de 10 ng/ml, aunque solo consideramos significativas cifras mayores de 200 ng/ml. Agruparemos a los pacientes estableciendo como punto de corte los 10 ng/ml y los 200

ng/ml. olización preoperatoria: variable dicotómica que recoge si al paciente se le realizó o no una QETA previa a la resección parcial con objeto de disminuir el tamaño tumoral, o durante el periodo de espera al trasplante hepático para detener la progresión tumoral.

### 3.4. Variables relacionadas con la técnica quirúrgica (grupo A).

- Técnica quirúrgica: se recoge la técnica de resección parcial (en función de los segmentos hepáticos extirpados) que se aplica a cada paciente: hepatectomía derecha (segmentos V-VIII), hepatectomía izquierda (II-IV), lobectomía derecha (IV-VIII), lobectomía izquierda (II-III), trisegmentectomía izquierda (II-V+VIII), segmentectomía, subsegmentectomía (resecciones no anatómicas) y tumorectomía (extirpación del tumor con margen de seguridad). Igualmente, agrupamos la técnica quirúrgica en hepatectomía mayor (hepatectomías derecha e izquierda, lobectomías derecha e izquierda, trisegmentectomía) y hepatectomía menor (segmentectomía, subsegmentectomía y tumorectomía).
- Empleo de CUSA: variable dicotómica que hace referencia al empleo o no del bisturí ultrasónico durante la fase de transección parenquimatosa de la resección hepática.
- Pringle: variable dicotómica que hace referencia al empleo o no del clampaje hiliar intermitente durante la intervención quirúrgica, con objeto de disminuir las pérdidas sanguíneas. Recogemos también la duración global de la misma medida en minutos. Agrupamos a los

pacientes en función de la duración de esta maniobra (> ó < de 10 minutos y > ó < de 15 minutos).

- Tiempo quirúrgico: variable cuantitativa, medida en minutos, que hace referencia a la duración de la intervención quirúrgica.
- Transfusión: variable dicotómica que recoge la necesidad o no de transfusión de concentrado de hematíes durante el acto quirúrgico, recogándose también la cantidad en centímetro cúbicos de concentrado de hematíes necesitados. Agrupamos a los pacientes en función de la cantidad transfundida, estableciendo como punto de corte la cantidad media necesitada en cada grupo. También recogida esta variable en el grupo B.

### *3.5. Variables postoperatorias.*

- Estancia: variable cuantitativa, medida en días, que recoge la duración del período postoperatorio, desde el día de la intervención al día de alta hospitalaria o del fallecimiento en los pacientes que fallecen.
- Morbilidad: variable dicotómica que hace referencia a la presencia o no de complicaciones durante el período postoperatorio. Diferenciamos entre complicaciones quirúrgicas, aquellas derivadas de la intervención quirúrgica previa o las que para su resolución requieren una nueva intervención; y complicaciones médicas, aquellas no relacionadas directamente con la intervención previa y que no precisan una reintervención quirúrgica para su tratamiento. Dentro de las complicaciones quirúrgicas diferenciamos las complicaciones de la pared

abdominal (seroma, infección, evisceración), fuga biliar, colección intraabdominal (como consecuencia de fugas biliares o por sobreinfección de hematomas; en la mayoría de los casos son tratadas por punción percutánea sin necesidad de reintervención quirúrgica), hemoperitoneo, y desarrollo de fístula arteriovenosa tras biopsia percutánea. Entre las complicaciones médicas diferenciamos: fiebre sin foco (cuadro febril postoperatorio autolimitado sin foco claro), sepsis por catéter (cuadro séptico originado en una infección del catéter central), complicaciones respiratorias (incluida la presencia de derrame pleural sintomático que precisa tratamiento, o neumonía), insuficiencia renal aguda, infecciones víricas en el grupo B (herpes, citomegalovirus, etc), alteraciones cardíacas (arritmias, angina de pecho, IAM), HDA (debida a varices esofágicas, úlcera gastroduodenal o gastritis por estrés), otras (síndrome diarreico, infecciones urinarias, esofagitis ...).

- Mortalidad intrahospitalaria: recoge el fallecimiento del paciente en el postoperatorio durante su estancia hospitalaria. Consideramos también la mortalidad ocurrida durante el acto quirúrgico.
- Insuficiencia hepática leve: solo recogida en el grupo A. Se considera la presencia de cierto grado de disfunción hepática (ascitis, ictericia, encefalopatía leve o alteración leve de la función de síntesis hepática) autolimitada en el período postoperatorio inmediato, que no compromete la vida del paciente y que no precisa medidas terapéuticas excepcionales.
- Insuficiencia hepática grave: se considera la presencia de un fallo hepático grave (encefalopatía severa, ictericia, ascitis intratable y alteración severa de la función de síntesis hepática) que prolonga la

estancia hospitalaria y que puede ocasionar el fallecimiento del paciente durante el postoperatorio. En el grupo B consideramos los casos de fallos primarios del injerto.

- Reintervención quirúrgica: variable dicotómica que recoge la necesidad o no de una nueva intervención para la resolución de la posible complicación quirúrgica que presenta el sujeto.
- Rechazo agudo: sólo recogida en el grupo B. Variable dicotómica que hace referencia a la presencia o ausencia de un episodio de rechazo, diagnosticado clínica o histológicamente, durante el período postrasplante inmediato.
- Inmunosupresión: sólo recogida en el grupo B, hace referencia al fármaco inmunosupresor empleado, ciclosporina A o tacrolimus.

### *3.6. Variables patológicas.*

Todas las variables morfológicas y patológicas del tumor se obtienen del estudio histológico de la pieza de hepatectomía parcial o total.

- Tamaño: se considera el diámetro mayor, medido en centímetros, del nódulo tumoral en el caso de los pacientes con nódulo único y del nódulo de mayor tamaño en los pacientes con múltiples nódulos. Agruparemos a los pacientes según el tamaño tumoral en aquellos con tumor  $> \text{ó} <$  de 3 cm,  $> \text{ó} <$  de 5 cm,  $< 3$  cm,  $3 - 5$  cm y  $> 5$  cm.
- Número de nódulos: recoge el número de nódulos tumorales presentes en la pieza quirúrgica. Agrupamos a los pacientes en aquellos que presentan un tumor uninodular solitario o multinodular. También los agruparemos

en función del número de nódulos en aquellos con menos de tres nódulos y aquellos con más de tres nódulos.

- Localización: se considera unilateral cuando el/los nódulo/s se localizan en un solo lóbulo hepático y bilateral cuando se localizan en ambos lóbulos.
- Tipo tumoral: diferenciamos la modalidad fibrolamelar de CHC.
- Diferenciación: variable cualitativa que recoge el grado de diferenciación histológica del tumor considerando tres grados: bien diferenciado, moderadamente diferenciado y pobremente diferenciado.
- Cápsula: variable dicotómica que recoge la presencia o no de una estructura fibrosa que rodea el nódulo tumoral limitándolo del parénquima hepático no tumoral.
- Satelitis: la definimos como la presencia alrededor del nódulo principal de agrupaciones de células hepatocitarias malignas constituyendo pequeños nódulos de tamaño inferior a la mitad del nódulo principal.
- Invasión vascular microscópica: variable dicotómica que hace referencia a la presencia de células tumorales en las ramas portales o suprahepáticas secundarias.
- Invasión vascular macroscópica: variable dicotómica que recoge la presencia de infiltración tumoral en las ramas portales o suprahepáticas principales. Igualmente se considera la presencia de trombosis portal tumoral.
- Adenopatías: variable dicotómica que recoge la presencia o no de células neoplásicas en las adenopatías aisladas con la pieza quirúrgica.

- Margen: solo recogida en el grupo A. Variable dicotómica que hace referencia a la presencia o no de células tumorales en el límite de resección de la pieza quirúrgica. También se recoge la distancia en centímetros entre el límite de resección y el límite del nódulo neoplásico, agrupando a los pacientes con un margen  $< \text{ó} >$  de 1 cm.
- Clasificación pTNM: variable cualitativa que hace referencia al estadio tumoral según la clasificación UICC pTNM <sup>105</sup>, presentada en la tabla 3. Agruparemos a los pacientes con estadios I-III y estadio IV.
- Criterio Mazzaferro: variable dicotómica que hace referencia al cumplimiento o no de los criterios de Mazzaferro <sup>122</sup>. Consideramos que se cumplen los criterios cuando el paciente presenta un tumor solitario menor de 5 cm de tamaño, o menos de 3 nódulos menores de 3 cm de tamaño.
- Hepatitis: variable dicotómica que hace referencia a la presencia de hepatitis en la pieza de hepatectomía parcial. Solo aplicable al grupo A.
- Cirrosis: variable dicotómica que hace referencia a la presencia de daño hepático en fase de cirrosis en el hígado sobre el que asienta el CHC. En el grupo B todos los pacientes presentaban cirrosis hepática.

### 3.7. Variables del seguimiento.

Todos los datos del seguimiento se obtienen de la revisión de las historias clínicas. En los casos en los que no figuran estos datos en las historias se realiza un seguimiento telefónico.

- Tiempo de seguimiento: se recoge el tiempo, medido en meses, desde el día de la intervención quirúrgica hasta el último día del seguimiento o

hasta el día de la muerte en aquellos pacientes en los que ésta acontece durante el seguimiento. El seguimiento se cierra el 30 de Septiembre de 2002, considerándose éste el último día del seguimiento en los pacientes que siguen vivos en esta fecha. En los pacientes perdidos durante el período de seguimiento se considera el tiempo hasta el día de la pérdida.

- Tiempo libre de enfermedad: mide el tiempo en meses desde el día de la intervención hasta el día en que se diagnostica una recidiva tumoral. En aquellos pacientes que fallecen sin recidiva o los que permanecen vivos sin recidiva el tiempo libre de enfermedad coincide con el tiempo de seguimiento.
- Estatus: se consideran vivos a los pacientes que permanecen vivos al final del seguimiento y muertos a aquellos que han fallecido durante el seguimiento. Los pacientes que se pierden durante el seguimiento se consideran vivos en la fecha en que se perdieron.
- Recidiva: variable dicotómica que recoge la presencia o no de recidiva tumoral durante el período de seguimiento. El diagnóstico de recidiva se realiza por la sospecha clínica ante la elevación del marcador AFP y por la presencia de imagen sospechosa en las pruebas de imagen (ecografía, TAC abdominal, radiografía de torax, gammagrafía ósea, etc); sin necesidad de confirmación histológica mediante biopsia. Recogemos también el lugar de recidiva, diferenciando entre recidiva hepática, extrahepática y dentro de esta última el órgano o sistema afectado, y mixta. Igualmente recogemos si el paciente recibió o no tratamiento de esta recidiva y el tipo de tratamiento aplicado: potencialmente curativo (resección quirúrgica o THO), o paliativo (QETA o alcoholización).

- Causa de la muerte: en aquellos pacientes que fallecen durante el seguimiento se recoge la causa del óbito. Como causas de muerte diferenciamos la muerte debida a recidiva de la enfermedad tumoral, por empeoramiento de la enfermedad hepática de base o recidiva de la misma en los pacientes trasplantados, por desarrollo de nuevos tumores relacionados con la inmunosupresión en los pacientes trasplantados, o por otras causas médicas intercurrentes no relacionadas ni con el tumor ni con la enfermedad hepática de base.

#### **4. Diagnóstico del CHC.**

En aquellos pacientes con enfermedad hepática crónica, que son seguidos periódicamente en la consulta, el diagnóstico de CHC se sospecha ante la aparición de un nódulo en la ecografía rutinaria y la elevación de los niveles de AFP. Cuando existen dudas diagnósticas, y de cara a plantear el tratamiento más adecuado, se completa el estudio con la realización de un TAC helicoidal y RMN en algunos casos. No realizamos de forma sistemática arteriografía con inyección de lipiodol, sin embargo, en algunos casos, tanto con finalidades diagnósticas en casos dudosos como, sobre todo, con finalidad terapéutica (disminuir el tamaño tumoral en casos con indicación de resección límite, o limitar el crecimiento durante el tiempo de espera al tratamiento quirúrgico), sí la realizamos con QETA posterior. Tampoco somos partidarios de la realización de biopsia hepática percutánea con intención de confirmar el diagnóstico, que sólo se realizará en los pacientes con dudas diagnósticas: presencia de un nódulo de características no típicas sobre un hígado sano y con AFP normal. En los pacientes del

grupo B, que van a ser sometidos a un THO, realizamos un ECO-doppler con objeto de determinar la permeabilidad del sistema portal.

## **5. Indicación del tratamiento.**

En los pacientes que presentan un CHC sobre un hígado sano indicamos siempre la resección parcial, independientemente del tamaño tumoral. En los pacientes con enfermedad hepática de base pero con buena función hepática (estadio Child A), y en los que la localización del tumor lo permite, indicamos también una resección parcial. En algunos casos seleccionados de pacientes con estadio Child B, a los que no les podemos ofertar un THO por no cumplir los criterios de selección, y que consideramos que pueden resistir la resección (estudio con el test de verde de indocianina), también indicamos una resección parcial. Al comienzo de nuestra experiencia en trasplante hepático, se indicaron algunos trasplantes hepáticos en pacientes con tumores grandes (no indicado con los criterios actuales de selección). Sin embargo, tras la publicación de los criterios de Mazzaferro <sup>122</sup>, y coincidiendo con la experiencia de todos los equipos de trasplante, seguimos estos mismos criterios de selección a la hora de indicar un THO a un paciente con CHC. Por lo tanto, indicamos el THO en pacientes con CHC, con enfermedad hepática de base, que presentan un nódulo único no mayor de cinco centímetros o no más de 3 nódulos no mayores de 3 cm. A los pacientes a los que no les podemos ofertar ni resección parcial ni trasplante hepático, generalmente indicamos tratamiento paliativo mediante QETA. Finalmente, si tampoco podemos realizar dicha embolización, indicamos tratamiento sintomático o alcoholización percutánea.

## **6. Técnica quirúrgica de la resección hepática parcial.**

El paciente es colocado, por lo general, en decúbito supino con apoyo elevado subescapular. La vía de acceso que empleamos más frecuentemente es la laparotomía subcostal derecha (a veces con resección del cartílago de la 10ª costilla) ampliada en muchos casos a línea media clavicular izquierda; que consideramos proporciona una correcta exposición del campo quirúrgico y permite un perfecto control vascular; en algunos casos de resecciones izquierdas podemos emplear una laparotomía media supraumbilical. Es necesario realizar una exploración minuciosa de la cavidad abdominal para descartar la presencia de diseminación peritoneal del CHC o de infiltración vascular o de órganos vecinos que hicieran irresecable al tumor. Aunque no de manera sistemática, empleamos la ecografía intraoperatoria para localizar el tumor, detectar otras lesiones hepáticas (que nos pueden hacer variar la técnica a emplear) y determinar sus relaciones vasculares; y así planear el tipo de resección más adecuado con el objetivo de realizar una resección completa (sin dejar enfermedad residual macroscópica), pero siendo económicos en la resección al tratarse de pacientes con enfermedad hepática. En aquellos pacientes con hígado sano y en los que el tamaño tumoral lo requiere, se realizan hepatectomías mayores. Sin embargo, cuando el tamaño tumoral lo permite se realiza una resección no anatómica con margen de seguridad suficiente (consideramos un margen de seguridad adecuado mayor de un centímetro). No tenemos preferencia por ninguna de las técnicas descritas para la transección parenquimatosa, empleando generalmente una combinación de todas ellas: digitoclasia, bisturí eléctrico, “kellyclasia”, CUSA. En las hepatectomías complejas consideramos que el empleo del bisturí ultrasónico (CUSA) nos permite una mejor disección de las estructuras vasculo – biliares disminuyendo las pérdidas sanguíneas y el riesgo de

producir lesiones. Con objeto de minimizar las pérdidas sanguíneas, en las resecciones complejas o de tumores voluminosos, empleamos la maniobra de Pringle o clampaje hiliar: generalmente realizamos un clampaje intermitente, para disminuir el daño hepático inducido por la isquemia, con períodos de clampaje de 15 minutos alternando con períodos de desclampaje de aproximadamente 5 minutos. Creemos que un paciente cirrótico puede resistir, sin problemas, clampinges de hasta una hora de duración total. Solemos realizar drenaje del campo quirúrgico mediante el empleo de drenes aspirativos.

#### **7. Técnica quirúrgica del trasplante hepático.**

La hepatectomía del receptor comienza con una incisión en forma de T invertida (subcostal o transversa bilateral con prolongación craneal a nivel de la línea media). En primer lugar realizaremos un exploración de la cavidad abdominal con la finalidad de determinar la extensión tumoral. Si no existen datos que contraindiquen el THO proseguimos con la intervención. Los ligamentos coronario y falciforme han de ser seccionados para movilizar la víscera. Los elementos del hilio hepático son individualizados y seccionados próximamente a la placa hiliar. Las venas retrohepáticas son ligadas y seccionadas y las venas hepáticas principales son disecadas para confeccionar un estoma anastomótico que será suturado a la vena cava inferior suprahepática del hígado donante en los casos de preservación de vena cava, técnica implantada en el Hospital “12 de Octubre” de forma sistemática a partir de 1992. En algunos de los sujetos incluidos en el estudio, trasplantados entre 1990 y 1992, se practicó resección de vena cava del receptor con posterior anastómosis a nivel supra e infrahepático. En ninguno de los pacientes del estudio se realizó by-pass venovenoso

con circulación extracorpórea. El implante se completa con la reconstrucción portal, arterial y finalmente con la reconstrucción biliar, para la que se utilizaron tres técnicas alternativas diferentes: colédoco-colédocostomía con instalación de tubo en “T” (Kehr), colédoco-colédocostomía sin tubo en “T” o colédoco-yeyunostomía .

## 8. Análisis estadístico.

Las variables cuantitativas con distribución normal se han expresado con la media y la desviación estándar, añadiendo el rango cuando se creyó conveniente. Las variables cuantitativas que no seguían una distribución normal se han expresado mediante la mediana y el rango intercuartil, añadiendo la media y desviación estándar cuando se quiso especificar más la distribución de la variable. Los valores de las variables cualitativas se han expresado como frecuencias y porcentajes.

En el análisis univariante, para la comparación de las variables cuantitativas que seguían una distribución normal se utilizaron *t de student* y *ANOVA*. Para las variables cuantitativas que no seguían una distribución normal se emplearon los test de *U de Mann-Whitney* y *Kruskal-Wallis*. Para las variables cualitativas se utilizó el test de *chi cuadrado* ( $\chi^2$ ), aplicándose el *test exacto de Fisher* cuando se consideró necesario. Las supervivencias actuariales se calcularon por el método de *Kaplan-Meier* y la comparación de las mismas entre grupos se realizó aplicando el test de *Log-Rank*. En todos los casos el nivel de confianza fue del 95%, considerándose que existía significación estadística cuando  $p < 0,05$ . El análisis se realizó con el programa estadístico SPSS para Windows versión 10.0.

En el análisis multivariante de supervivencia se emplea el test de regresión de Cox mientras que para el análisis multivariante de factores de riesgo usamos el test de

regresión logística; introduciendo en el modelo estadístico aquellas variables que habían mostrado significación estadística en el análisis univariante.

## **9. Diseño del estudio.**

Para cumplir los objetivos de nuestro trabajo se plantean los siguientes análisis:

### *9.1. Estudio de los pacientes sometidos a una resección parcial (grupo A).*

9.1.1. Estudio descriptivo de las variables epidemiológicas, funcionales, operatorias, postoperatorias, patológicas y de seguimiento.

9.1.2. Análisis de supervivencia actuarial (Kaplan – Meier) y de los factores que la condicionan. Análisis multivariante de regresión de Cox.

9.1.3. Análisis de factores de riesgo de recidiva tumoral. Análisis multivariante de regresión logística.

9.1.4. Análisis de Kaplan – Meier de la supervivencia libre de enfermedad y de los factores que la condicionan. Análisis multivariante de regresión de Cox.

### *9.2. Estudio de los pacientes sometidos a un trasplante hepático (grupo B).*

9.2.1. Estudio descriptivo de las variables epidemiológicas, funcionales, operatorias, postoperatorias, patológicas y de seguimiento.

9.2.2. Análisis de supervivencia actuarial y de los factores que la condicionan. Análisis multivariante de regresión de Cox.

9.2.3. Análisis de factores de riesgo de recidiva tumoral. Análisis multivariante de regresión logística.

9.2.4. Análisis de Kaplan – Meier de la supervivencia libre de enfermedad y de los factores que la condicionan. Análisis multivariante de regresión de Cox.

*9.3. Estudio comparativo de los dos grupos de tratamiento.*

9.3.1. Estudio de homogeneidad entre los dos grupos.

9.3.2. Análisis comparativo de supervivencia actuarial, supervivencia libre de enfermedad e incidencia de recidiva tumoral.

9.3.3. Análisis comparativo de la supervivencia actuarial entre los dos grupos en función de las diferentes variables.

**9.3.4.** Análisis comparativo de la incidencia de recidiva tumoral entre los dos grupos en función de las diferentes variables.

**9.3.5.** Análisis comparativo de la supervivencia libre de enfermedad entre los dos grupos en función de las diferentes variables.

## **RESULTADOS**

### **1. Análisis del grupo de enfermos sometidos a una resección parcial (grupo A).**

#### 1.1. Estudio descriptivo de las variables epidemiológicas, funcionales, operatorias, postoperatorias, patológicas y del seguimiento.

##### *1.1.1. Variables epidemiológicas y funcionales preoperatorias.*

Como podemos observar en la tabla 7, en la que se recogen los datos epidemiológicos y funcionales, la edad media de los 93 pacientes incluidos en este grupo A es de  $59,43 \pm 13,48$  años (rango 18 – 75 años) con 78,5 % de varones.

El 81,7 % de los pacientes presentan una enfermedad hepática de base, y únicamente en 17 pacientes el tumor se desarrolla sobre un hígado sano. El 68,8 % de estos pacientes con enfermedad hepática tienen una cirrosis ya establecida, presentando el resto de los sujetos (12 pac; 12,9%) una hepatitis crónica.

La principal causa de la enfermedad hepática es la etiología vírica (sola o en asociación con otras causas), presente en el 65,8 % de los sujetos. Dentro de este grupo de pacientes con etiología vírica, la mayoría tienen como agente etiológico el VHC en solitario (43,4 %), seguido del VHB (17,1 %) y la asociación de ambos (5,3 %). El alcohol está implicado como agente etiológico en el 25 % de los pacientes con hepatopatía, como único agente causal (14,5 %) o en asociación a agentes víricos (10,5 %). Por último, en 15 pacientes no están implicados los virus o el alcohol, o no conocemos la causa de la enfermedad hepática.

La mayoría de los pacientes tienen una buena función hepática, perteneciendo al estadio A de la clasificación de Child-Pugh el 87,1 % de los sujetos y al estadio I de la clasificación de Okuda el 80,6 % de los mismos.

Si estudiamos de manera independiente las variables integradas en la clasificación de Child o de Okuda, podemos observar que el 91,4 % de los pacientes no presentan ascitis y, en aquellos que la presentan suele ser leve, y que el 98,9 % no presentan ningún episodio de encefalopatía. En cuanto a los parámetros analíticos, como podemos ver en tabla 7, los valores medios de las cifras de bilirrubina sérica, albúmina sérica y actividad de protrombina preoperatorios entran dentro de los rangos considerados como normales. Observamos que el 68,8 % de los pacientes tienen cifras de bilirrubina preoperatoria normales ( $< 1,2$  mg/dl) y sólo un paciente tiene cifras superiores a los 3 mg/dl. De los 49 pacientes a los que se les realiza, dentro del estudio de función hepática, el test de retención de verde de indocianina, en 44 pacientes los valores son normales ( $< 15\%$  a los 15 minutos).

El 41,4 % de los pacientes tienen unas cifras de AFP dentro del rango de la normalidad, y un 25,7 % superan las cifras de 200 ng/ml.

Por último, señalar que la realización de una QETA preoperatoriamente no es una práctica extendida en nuestro equipo, solo practicada en 9 pacientes (9,7 %).

#### *1.1.2. Variables operatorias y postoperatorias.*

Como queda reflejado en la tabla 8, en un 48,4 % de las ocasiones es necesaria la realización de una resección hepática mayor. De forma independiente, la modalidad de resección más frecuentemente practicada es la tumorectomía (26,9 %). Destaca la alta incidencia de la necesidad de realizar una lobectomía hepática derecha (21,5 %).

| <b>Tabla 7 : Estudio descriptivo de las variables epidemiológicas y funcionales</b> |                           |                         |
|---|---------------------------|-------------------------|
| <b>Variable</b>   | <b>Grupo A (n=93)</b>     | <b>Grupo B (n=71)</b>   |
| <b>Edad*</b>  | 59,43 ± 13,48 años        | 54,01 ± 8,71 años       |
| <b>Sexo H/M</b>   | 73 (78,5 %) / 20 (21,5 %) | 56 (78,9%) / 15 (21,1%) |
| <b>Enfermedad hepática NO/SI</b>  | 17 (18,3%) / 76 (81,7%)   | 0 / 71 (100%)           |
| • <b>Cirrosis</b>   | 64 (68,8%)                | 71 (100%)               |
| • <b>Hepatitis</b>  | 12 (12,9%)                | 0                       |
| <b>Etiología</b>  |                           |                         |
| • <b>VHB</b>  | 11 (14,5%)                | 4 (5,6%)                |
| • <b>VHC</b>  | 27 (35,5%)                | 35 (49,3%)              |
| • <b>Alcohol</b>  | 11 (14,5%)                | 14 (19,7%)              |
| • <b>VHC+Alcohol</b>  | 6 (7,9%)                  | 9 (12,7%)               |
| • <b>I</b>  | 2 (2,6%)                  | 0 (0%)                  |
| • <b>VHB+Alcohol</b>  | 4 (5,3%)                  | 2 (2,8%)                |
| • <b>VHB+VHC</b>  | 15 (19,7%)                | 7 (9,9%)                |
| • <b>Otras</b>  |                           |                         |
| <b>Estadio Child-Pugh</b>   |                           |                         |
| • <b>A</b>  | 81 (87,1%)                | 15 (21,1%)              |
| • <b>B</b>  | 11 (11,8%)                | 30 (42,3%)              |
| • <b>C</b>  | 1 (1,1%)                  | 26 (36,6%)              |
| <b>Estadio Okuda</b>  |                           |                         |
| • <b>I</b>  | 75 (80,6%)                | 14 (19,7%)              |
| • <b>II</b>   | 16 (17,2%)                | 39 (54,9%)              |
| • <b>III</b>  | 2 (2,2%)                  | 18 (25,4%)              |
| <b>Ascitis</b>  |                           |                         |
| • <b>No</b>   | 85 (91,4%)                | 21 (29,6%)              |
| • <b>Leve</b>   | 6 (6,5%)                  | 36 (50,7%)              |
| • <b>Moderada</b>   | 2 (2,2%)                  | 6 (8,5%)                |
| <b>Encefalopatía: SI/NO</b>   | 1 (1,1%) / 92 (98,9%)     | 14 (19,7%) / 48 (67,6%) |
| <b>Albúmina*</b>  | 3,93 ± 0,71 g/l           | 3,15 ± 0,65 g/l         |
| <b>Actividad protrombina*</b>   | 82,22 ± 14,24 %           | 64,25 ± 15,42 %         |
| <b>Bilirrubina total*</b>   | 1,095 ± 0,626 mg/dl       | 2,79 ± 2,03             |
| • <b>≤ 1,2 mg/dl</b>  | 64 (68,8%)                | -                       |
| • <b>&gt; 1,2 mg/dl</b>   | 29 (31,2%)                |                         |
| <b>AFP sérica*</b>  | 642,99 ± 2789,11 ng/ml    | 353,31 ± 1561,31 ng/ml  |
| • <b>≤ 200 ng/ml</b>  | 52 (74,3%)                | 50 (86,2%)              |
| • <b>&gt; 200 ng/ml</b>   | 18 (25,7%)                | 8 (13,8%)               |
| <b>QETA preoperatoria SI/NO</b>   | 9 (9,7%) / 84 (90,3%)     | 18 (25,4%) / 53 (74,6%) |
| <b>ICG preoperatoria (n=49)</b>   |                           | -                       |
| • <b>≤ 15 %</b>   | 44 (89,8%)                |                         |
| • <b>&gt; 15 %</b>  | 5 (10,2%)                 |                         |

\*: Valor medio ± desviación standard

En el 75,3 % de los casos no se utilizó el CUSA durante la fase de transección parenquimatosa, ni se empleó la maniobra de clampaje hiliar (65,6 %), ni fue necesaria la transfusión de hematíes durante el acto operatorio (53,8 %). De los pacientes que sí necesitaron transfusión de concentrado de hematíes, aproximadamente la mitad (48,8 %) precisaron únicamente 2 unidades o menos. En los casos en los que se realizó la

maniobra de Pringle, en más de la mitad de los mismos (53,1 %) su duración fue de no más de 15 minutos con una duración media de 13,35 minutos.

La estancia media postoperatoria es de  $16,5 \pm 13$  días (2 – 62), con una mortalidad intraoperatoria del 0 % y una mortalidad hospitalaria postoperatoria del 6,5 % (6 pac). El desarrollo de insuficiencia hepática grave, presente en 4 pacientes (5,5 %) es la responsable de 4 de estos fallecimientos, en un caso asociado al desarrollo de una infección intraabdominal. Otro paciente fallece por un cuadro de insuficiencia respiratoria por el desarrollo de una bronconeumonía y otro paciente fallece por el desarrollo de una sepsis de origen abdominal.

Hasta un 60 % de los pacientes presentan algún tipo de complicación, médica o quirúrgica, durante el postoperatorio inmediato. De las complicaciones médicas, la más frecuente es el desarrollo de trastornos respiratorios en 8 pacientes (11%), incluyendo dentro de esta complicación el desarrollo de derrame pleural sintomático, seguido del cuadro febril sin foco evidente con 5 pacientes (6,8 %). De las complicaciones quirúrgicas tienen una incidencia similar la presencia de colecciones intraabdominales (12,3 %), de complicaciones de la pared abdominal (11 %), y las fugas biliares (9,6 %). Solo fue preciso reintervenir a un paciente. Finalmente, se presenta insuficiencia hepática leve, transitoria y de resolución espontánea, en 8 pacientes (11 %).

### *1.1.3. Variables patológicas.*

Todos los datos de las características patológicas quedan reflejados en la tabla 9. El 82,8 % de los pacientes presentan un tumor solitario, y de aquellos pacientes que presentan múltiples nódulos la mayoría (16,1 %) tienen 3 nódulos o menos y sólo un

paciente tiene más de 3 nódulos. El 75 % de los pacientes con un tumor multinodular, tiene afectación de un solo lóbulo hepático.

| <b>Tabla 8: Estudio descriptivo de las variables operatorias y postoperatorias.</b> |                         |                           |
|---|-------------------------|---------------------------|
| <b>Variable</b>   | <b>Grupo A (n=93)</b>   | <b>Grupo B (n=71)</b>     |
| <b>Técnica de resección</b>   |                         | -                         |
| • <b>Resección mayor</b>  | 45 (48,4%)              |                           |
| ○ <b>Hepatectomía D</b>   | 9 (9,7%)                |                           |
| ○ <b>Hepatectomía I</b>   | 5 (5,4%)                |                           |
| ○ <b>Lobectomía D</b>   | 20 (21,5%)              |                           |
| ○ <b>Lobectomía I</b>   | 7 (7,5%)                |                           |
| ○ <b>Trisegmentect I</b>  | 4 (4,3%)                |                           |
| • <b>Resección menor</b>  | 48 (51,6%)              |                           |
| ○ <b>Segmentect</b>   | 5 (5,4%)                |                           |
| ○ <b>Subsegmentect</b>  | 18 (19,4%)              |                           |
| ○ <b>Tumorectomia</b>   | 25 (26,9%)              |                           |
| <b>Empleo CUSA SI/NO</b>  | 23 (24,7%) / 70 (75,3%) | -                         |
| <b>Maniobra Pringle SI/NO</b>   | 32 (34,4%) / 61 (65,6%) | -                         |
| <b>Duración Pringle*</b>  | 13,35 ± 21,79 min       | -                         |
| • <b>≤ 15 minutos</b>   | 17 (18,3%)              |                           |
| • <b>&gt; 15 minutos</b>  | 15 (16,1%)              |                           |
| <b>Transfusión SI/NO</b>  | 43 (46,2%) / 50 (53,8%) | 60 (84,5%) / 10 (14,1%)   |
| <b>Cantidad [Htes]*</b>   | 894,03 ± 1595,34 ml     | 11,66 ± 17,89 [Htes]      |
| • <b>≤ 800 cc</b>   | 21 (22,6%)              | -                         |
| • <b>&gt; 800 cc</b>  | 22 (23,7%)              | -                         |
| <b>Estancia postoperatoria*</b>   | 16,53 ± 13,99 días      | 26,44 ± 25,76 días        |
| <b>Mortalidad operatoria</b>  | 0 (0%)                  | 1 (1,4%)                  |
| <b>Mortalidad hospitalaria</b>  | 6 (6,5%)                | 8 (11,1%) <sup>#</sup>    |
| <b>Morbilidad</b>   | 44 (60,3%)              | 43 (60,6%)                |
| • <b>Insuficiencia hepática leve</b>  | 8 (11%)                 | -                         |
| • <b>Insuficiencia hepática grave</b>   | 4 (5,5%)                | 3 (4,2%) <sup>&amp;</sup> |
| • <b>Complicaciones quirúrgicas</b>   |                         |                           |
| ○ <b>Compl Pared</b>  | 8 (8,6%)                | -                         |
| ○ <b>Fuga Biliar</b>  | 7 (7,5%)                | 2 (2,8%)                  |
| ○ <b>Coleccion</b>  | 9 (9,7%)                | 4 (5,6%)                  |
| ○ <b>Hemoperitoneo</b>  | 1 (1,1%)                | 3 (4,2%)                  |
| ○ <b>Fístula AV Biop.</b>   | -                       | 1 (1,4%)                  |
| • <b>Complicaciones médicas</b>   |                         |                           |
| ○ <b>Fiebre Sin Foco</b>  | 5 (5,4%)                | -                         |
| ○ <b>Sepsis Cateter</b>   | 1 (1,1%)                | 3 (4,2%)                  |
| ○ <b>Compl Respiratoria</b>   | 8 (8,6%)                | 8 (11,3%)                 |
| ○ <b>HDA</b>  | 2 (2,2%)                | 2 (2,8%)                  |
| ○ <b>Otras</b>  | 3 (3,2%)                | 5 (7%)                    |
| ○ <b>Insuf. Renal aguda</b>   | -                       | 7 (9,9%)                  |
| ○ <b>IRA + Compl. Res.</b>  | -                       | 4 (5,6%)                  |
| ○ <b>Inf. Víricas</b>   | -                       | 4 (5,6%)                  |
| ○ <b>Alt. cardíacas</b>   | -                       | 6 (8,5%)                  |
| <b>Reintervención</b>   | 1 (1,1%)                | 2 (2,8%)                  |
| <b>Rechazo agudo</b>  | -                       | 27 (38 %)                 |
| <b>Inmunosupresión CS/FK</b>  | -                       | 49 (69%) / 20 (28,2%)     |
| *: Valor medio ± desviación standard  |                         |                           |
| #: Incluida la mortalidad operatoria.   |                         |                           |
| &: Fallo primario del injerto   |                         |                           |

Podemos observar que un 43,7 % de nuestros pacientes tienen tumores mayores de 5 cm, con un diámetro medio de  $6,37 \pm 3,89$  cm (2 – 21). Sólo el 17,2 % de los pacientes tienen un tumor de no más de 3 cm de diámetro, siendo únicamente en un paciente inferior a 2 cm.

La incidencia de la modalidad fibrolamelar de carcinoma hepatocelular es baja en nuestra serie, presente únicamente en 6 pacientes (6,6 %).

En cuanto a las características histológicas, podemos observar en la tabla 9, que la mayoría de los pacientes tienen un tumor bien diferenciado (77,8 %), sin cápsula (76,3 %) y con margen quirúrgico libre de afectación tumoral (87,2 %). Sin embargo, de los pacientes que presentan un margen quirúrgico libre un 71,2 % tienen un margen inferior o igual a 1 cm.

La incidencia de ganglios linfáticos afectados por células tumorales es baja (4,3 %), siendo mayor la presencia de nódulos satélites al nódulo principal (16,1 %) o de invasión vascular (16,1 %). De los 15 pacientes con invasión vascular, en el 80 % ésta es microscópica.

Finalmente, integrando todos estos parámetros histológicos, el 69,9 % de los pacientes tienen un estadio II de la clasificación pTNM de la UICC. Si agrupáramos a los pacientes en función de si cumplen o no los criterios de Mazzaferro, sólo el 48,3 % de los mismos los cumplirían.

| <b>Tabla 9: Estudio descriptivo de las variables patológicas.</b> |                                       |                                      |
|---|---------------------------------------|--------------------------------------|
| <b>Variable</b>   | <b>Grupo A (n=93)</b>                 | <b>Grupo B (n=71)</b>                |
| <b>Nº Nódulos*</b>  | 1,22 ± 0,53                           | 1,86 ± 2,45                          |
| • Solitario   | 77 (82,8%)                            | 45 (63,4%)                           |
| • 2-3 nódulos   | 15 (16,1%)                            | 19 (26,8%)                           |
| • > 3 nódulos   | 1 (1,1%)                              | 7 (9,9%)                             |
| <b>Localización</b>   |                                       |                                      |
| • Unilateral  | 89 (95,7%) / 12 (75,0%) <sup>#</sup>  | 64 (90,1%) / 19 (73,1%) <sup>#</sup> |
| • Bilateral   | 4 (4,3%) / 4 (25,0%) <sup>#</sup>     | 7 (9,9%) / 7 (26,9%) <sup>#</sup>    |
| <b>Tamaño*</b>  | 6,37 ± 3,89 cms                       | 3,79 ± 2,72 cms                      |
| • ≤ 3 cm  | 15 (16,1%)                            | 37 (52,1%)                           |
| • 3-5 cm  | 34 (36,6%)                            | 23 (32,4%)                           |
| • > 5 cm  | 38 (40,9%)                            | 11 (15,5%)                           |
| <b>Modalidad fibrolamelar</b>                                     | 6 (6,5%)                              | -                                    |
| <b>Diferenciación</b>   |                                       |                                      |
| • BD  | 70 (75,3%)                            | 62 (87,3%)                           |
| • MD  | 15 (16,1%)                            | 6 (8,5%)                             |
| • PD  | 5 (5,4%)                              | 3 (4,2%)                             |
| <b>Invasión vascular NO/SI</b>                                    | 78 (83,9%) / 15 (16,1%)               | 59 (83,1%) / 12 (16,9%)              |
| • Microscópica  | 12 (12,9%) / (80%) <sup>\$</sup>      | 4 (5,6%) / (33,3%) <sup>\$</sup>     |
| • Macroscópica  | 3 (3,2%) / (20%) <sup>\$</sup>        | 8 (11,3%) / (66,7%) <sup>\$</sup>    |
| <b>Cápsula NO/SI</b>  | 71 (76,3%) / 22 (23,7%)               | 25 (35,2%) / 46 (64,8%)              |
| <b>Satelitosis NO/SI</b>  | 78 (83,9%) / 15 (16,1%)               | 63 (88,7%) / 8 (11,3%)               |
| <b>Afectación linfática NO/SI</b>                                 | 89 (95,7%) / 4 (4,3%)                 | 71 (100%) / 0 (0%)                   |
| <b>Margen quirúrgico*</b>   | 0,79 ± 0,60 cms                       | -                                    |
| • Libre   | 75 (80,6%)                            |                                      |
| ○ ≤ 1 cm  | 42 (45,2%) / (71,2%) <sup>&amp;</sup> |                                      |
| ○ > 1 cm  | 17 (18,3%) / (28,8%) <sup>&amp;</sup> |                                      |
| • Afectado  | 11 (11,8%)                            |                                      |
| <b>pTNM UICC</b>  |                                       |                                      |
| • I   | 0 (0%)                                | 12 (16,9%)                           |
| • II  | 64 (68,8%)                            | 29 (40,8%)                           |
| • III   | 22 (23,7%)                            | 14 (19,7%)                           |
| • IVa   | 6 (6,5%)                              | 16 (22,5%)                           |
| <b>Criterio Mazzaferro SI/NO</b>                                  | 42 (45,2%) / 45 (48,4%)               | 52 (73,2%) / 19 (26,8%)              |
| <b>Hallazgo incidental</b>  | -                                     | 25 (35,2%)                           |

\*: Valor medio ± Desviación standard.  
#: % dentro de los multinodulares exclusivamente.  
\$: % dentro de los que tienen invasión vascular exclusivamente.  
&: % dentro de los que tienen el margen libre exclusivamente

#### 1.1.4. Variables del seguimiento.

Como queda reflejado en la tabla 10, con un seguimiento medio de 34,56 ± 29,42 meses (1 – 131), al final del estudio permanecen vivos 32 pacientes (34,4 %). Por lo tanto, la incidencia de mortalidad tardía es de 59,1 % (55 pac). Podemos observar que la principal causa de esta mortalidad tardía la representa la recidiva tumoral con 43 pacientes fallecidos por este motivo (78,2 %). Otros 9 pacientes fallecen por

empeoramiento de su hepatopatía de base (16,4 %) y 3 pacientes por causas médicas no relacionadas ni con el tumor ni con la enfermedad hepática (5,5 %).

Se presenta recidiva tumoral en 54 pacientes de los 87 pacientes seguidos (62,1 %) con un seguimiento medio libre de enfermedad de  $25,03 \pm 23,26$  meses. El 70,4 % se presenta a nivel hepático exclusivamente mientras que sólo en 9 sujetos se presenta a nivel extrahepático exclusivo (16,7 %). En 7 ocasiones (13 %) la localización de la recidiva fue mixta, hepática y extrahepática. Entre las localizaciones extrahepáticas más frecuentes destaca la afectación multiorgánica (4 pac), pulmonar (3 pac), suprarrenal (3 pac) y ósea (3 pac).

| <b>Tabla 10: Estudio descriptivo de las variables del seguimiento a largo plazo</b> |                                    |                                   |
|---|------------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Variable</b>   | <b>Grupo A (n=93)</b>              | <b>Grupo B (n=71)</b>             |
| <b>Tiempo seguimiento*</b>  | 34,56 $\pm$ 29,42 meses            | 44,66 $\pm$ 45,98 meses           |
| <b>Muertos en seguimiento</b>   | 55 (59,1%) / (63,2%) <sup>#</sup>  | 29 (40,8%) / (46%) <sup>#</sup>   |
| <b>Vivos al fin estudio</b>   | 32 (34,4%) / (36,8%) <sup>#</sup>  | 34 (47,9%) / (54%) <sup>#</sup>   |
| <b>Causa mortalidad<sup>β</sup></b>   |                                    |                                   |
| • <b>Recidiva</b>   | 43 (78,2%)                         | 11 (37,9%)                        |
| • <b>Hepatopatía</b>  | 9 (16,4%)                          | 6 (20,7%)                         |
| • <b>Causas Médicas</b>   | 3 (5,5%)                           | 8 (27,6%)                         |
| • <b>Otros tumores</b>  | -                                  | 4 (13,8%)                         |
| <b>Tiempo libre enfermedad*</b>   | 25,02 $\pm$ 23,26 meses            | 41,84 $\pm$ 44,56 meses           |
| <b>Incidencia recidiva tumoral</b>  | 54 (58,1%) / (62,1%) <sup>#</sup>  | 12 (16,9%) / (19%) <sup>#</sup>   |
| <b>Localización recidiva</b>  |                                    |                                   |
| • <b>Intrahepática</b>  | 38 (40,9%) / (70,4%) <sup>\$</sup> | 0                                 |
| • <b>Extrahepática</b>  | 9 (9,7%) / (16,7%) <sup>\$</sup>   | 8 (11,3%) / (66,7%) <sup>\$</sup> |
| • <b>Intrahep. y Extrahep.</b>  | 7 (7,5%) / (13,0%) <sup>\$</sup>   | 4 (5,6%) / (33,3%) <sup>\$</sup>  |
| <b>Tiempo hasta recidiva<sup>&amp;</sup></b>  |                                    |                                   |
| • <b>≤ 1 año</b>  | 23 (43,4%)                         | 9 (75%)                           |
| • <b>&gt; 1 año</b>   | 30 (56,6%)                         | 3 (25%)                           |
| <b>Tratamiento recidiva SI/NO<sup>&amp;</sup></b>                                   | 25 (46,3%) / 29 (53,7%)            | 2 (16,7%) / 10 (83,3%)            |
| • <b>Intención curativa</b>   | 8 (32%) <sup>α</sup>               | 2 (100%) <sup>α</sup>             |
| • <b>Intención paliativa</b>  | 17 (68%) <sup>α</sup>              | 0 (0%) <sup>α</sup>               |

\*: Valor medio  $\pm$  desviación standard.  
#: % dentro de los enfermos seguidos (excluyendo la mortalidad hospitalaria).  
β: Solo los pacientes que fallecen durante el seguimiento.  
\$: % dentro de los pacientes que presentan recidiva tumoral.  
&: Sólo los pacientes que presentan recidiva tumoral durante el seguimiento.  
α: % dentro de los pacientes que reciben tratamiento de su recidiva tumoral.

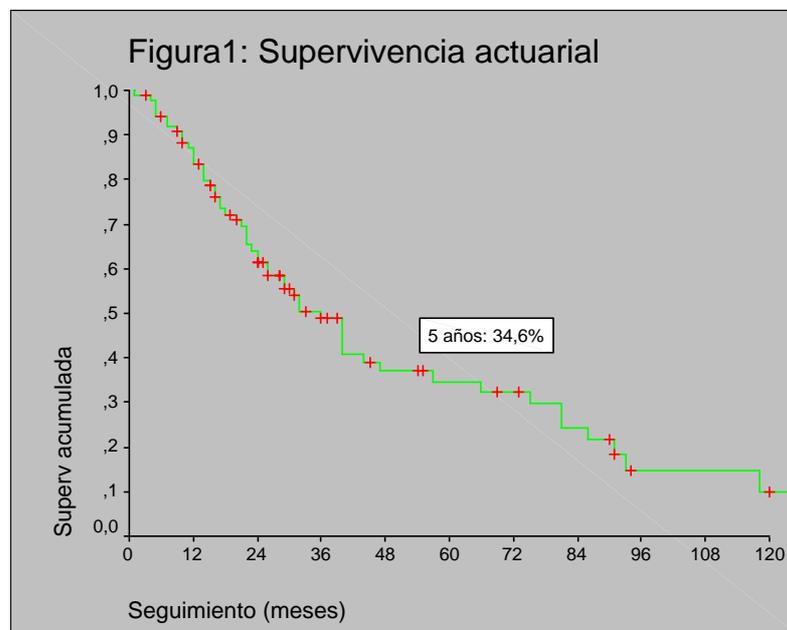
Destaca que hasta un 43,4 % de estas recidivas se presentan de forma precoz, durante el primer año tras la intervención quirúrgica. Reciben algún tratamiento 25 de

los 54 pacientes con recidiva (46,3 %), siendo con intención curativa (resección parcial o trasplante hepático) en el 32 % de los casos (8 pac). El resto de los pacientes reciben tratamiento sintomático.

### 1.2. Análisis de la supervivencia actuarial y de las variables que la condicionan.

Tras un seguimiento medio de  $34,6 \pm 29,4$  meses, de los 87 pacientes que sobrevivieron a la cirugía, habían fallecido 55 pacientes (63,2 %), permaneciendo vivos al final del estudio 32 pacientes, lo que representa una supervivencia bruta de 36,8 %.

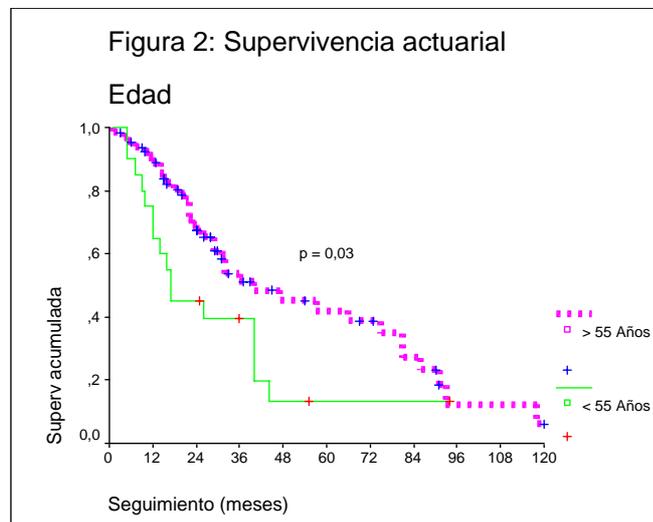
Para realizar los análisis de la supervivencia actuarial excluimos la mortalidad intrahospitalaria (6 pac). El tiempo de supervivencia media de los 87 pacientes seguidos es de 50,8 meses (IC95%: 40,4-61,2) con una supervivencia actuarial global a 1, 3 y 5 años de 83,4 %, 48,78 % y 34,6 % respectivamente (figura 1).



1.2.1. *Análisis de la supervivencia actuarial en los pacientes del grupo A en función de las variables epidemiológicas y funcionales preoperatorias.*

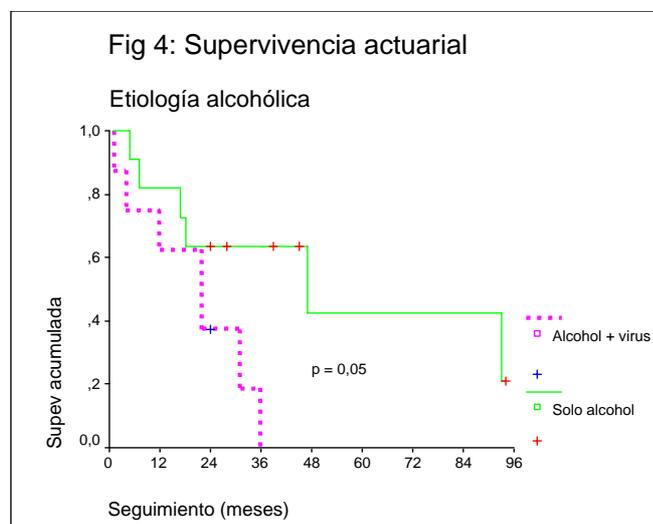
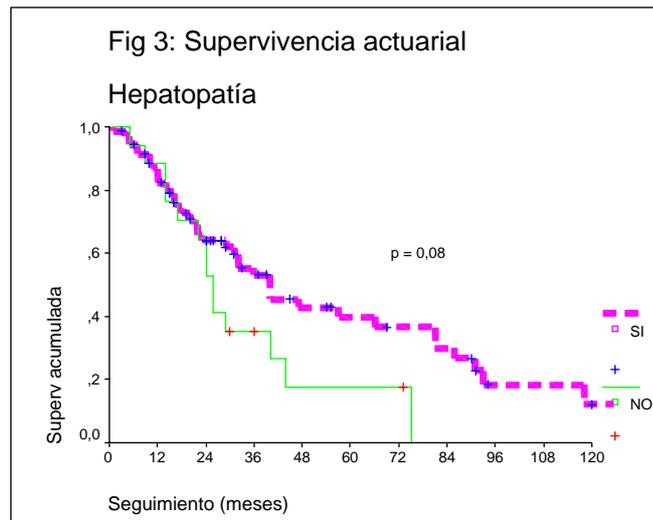
Como queda reflejado en la tabla 11, cuando comparamos la supervivencia actuarial global en función del sexo podemos observar que las mujeres tienen una mayor supervivencia media que los varones, aunque sin alcanzar la significación estadística ( $p = 0,3$ ).

Para analizar la influencia de la edad en la supervivencia actuarial global, dividimos a los pacientes en dos grupos ( $\leq 55$  años y  $> 55$  años). Podemos comprobar (figura 2), que existe una mayor supervivencia en los pacientes  $> 55$  años con una supervivencia media de  $53,8 \pm 5,6$  meses (IC95%: 42,8 – 64,9) que en los pacientes  $\leq 55$  años con una supervivencia media de  $30,8 \pm 6,6$  meses (IC95%: 17,9 – 43,6) alcanzando significación estadística ( $p = 0,03$ ).



Observamos una mayor supervivencia media en los pacientes que tenían una enfermedad hepática de base ( $55,6 \pm 6,3$  meses IC95%: 43,2 - 67,9), que en los pacientes en los que el CHC asentaba sobre un hígado sano ( $33 \pm 5,8$  meses IC95%: 21,6 - 44,4), sin alcanzar significación estadística ( $p = 0,08$ ) aunque sí existe una fuerte

asociación (figura 3). No existieron diferencias significativas entre los pacientes cirróticos o no cirróticos, ni entre los que tenían hepatitis crónica o no la tenían, de forma global. Si analizamos solo los pacientes con enfermedad hepática de base, tampoco existen diferencias significativas entre aquellos que tenían cirrosis hepática y los que tenían hepatitis crónica.

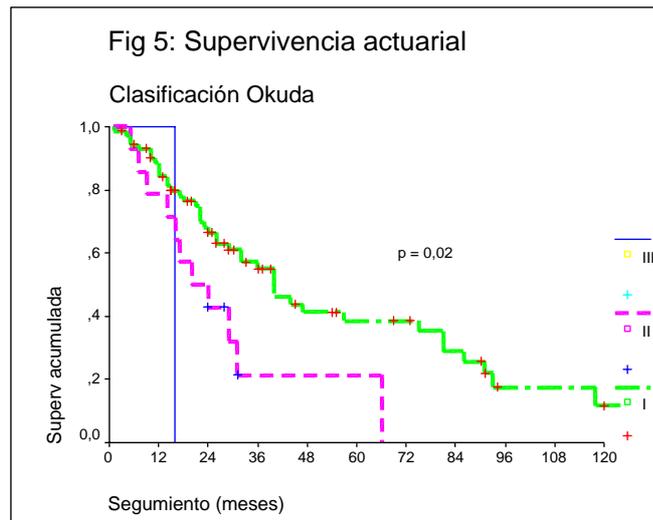


| <b>Tabla 11: Análisis de la supervivencia actuarial en función de las variables epidemiológicas y funcionales preoperatorias en el grupo A.</b> |                       |                                       |                           |                          |                      |
|---|-----------------------|---------------------------------------|---------------------------|--------------------------|----------------------|
| <b>Variable</b>   | <b>Supervivencia*</b> | <b>1<sup>er</sup> año<sup>#</sup></b> | <b>3<sup>er</sup> año</b> | <b>5<sup>o</sup> año</b> | <b>p<sup>x</sup></b> |
| Sexo  |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • Hombre  | 47,22 ± 5,07          | 82,18                                 | 45,80                     | 33,89                    | 0,3067               |
| • Mujer   | 65,31 ± 16,32         | 88,89                                 | 65,27                     | 39,16                    |                      |
| Edad  |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • ≤ 55 años   | 30,76 ± 6,55          | 65                                    | 39,37                     | 13,13                    | <b>0,0342</b>        |
| • > 55 años   | 53,84 ± 5,65          | 88,84                                 | 51,14                     | 42,04                    |                      |
| Enfermedad hepática   |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • Sí  | 55,55 ± 6,33          | 86,76                                 | 53,03                     | 39,73                    | <b>0,0761</b>        |
| • No  | 33 ± 5,82             | 88,24                                 | 35,29                     | 17,65                    |                      |
| Cirrosis  |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • Sí  | 55,33 ± 7,18          | 81,92                                 | 48,75                     | 38,58                    | 0,3329               |
| • No  | 40,61 ± 5,75          | 86,21                                 | 48,45                     | 26,92                    |                      |
| Hepatitis   |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • Sí  | 52,94 ± 10,41         | 83,33                                 | 72,92                     | 43,75                    | 0,5632               |
| • No  | 49,96 ± 5,8           | 83,45                                 | 45,07                     | 33,15                    |                      |
| Enf. Hepática <sup>s</sup>  |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • Cirrosis  | 55,33 ± 7,18          | 81,92                                 | 48,75                     | 38,58                    | 0,8149               |
| • Hepatitis   | 52,94 ± 10,41         | 83,33                                 | 72,92                     | 43,75                    |                      |
| Etiología vírica  |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • Sí  | 46,62 ± 6,51          | 81,57                                 | 41,79                     | 35,82                    | 0,2159               |
| • No  | 62,93 ± 10,69         | 83,33                                 | 66,67                     | 43,75                    |                      |
| Agente viral implicado <sup>&amp;</sup>   |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • VHB   | 34,27 ± 6,99          | 76,92                                 | 34,19                     | 17,09                    | 0,2207               |
| • VHC   | 49,43 ± 9,42          | 81,84                                 | 38,53                     | 38,53                    |                      |
| • VHB + VHC   | 81                    | 100                                   | 100                       | 100                      |                      |
| Etiología alcohólica  |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • Sí  | 40,05 ± 8,8           | 73,68                                 | 37,59                     | 25,06                    | 0,2131               |
| • No  | 60,4 ± 7,63           | 85,38                                 | 59,67                     | 45,04                    |                      |
| Participación del alcohol <sup>α</sup>  |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • Sólo  | 53,91 ± 12,58         | 81,82                                 | 63,64                     | 42,42                    | <b>0,0518</b>        |
| • En asociación a virus   | 20,149 ± 4,8          | 62,5                                  | 0                         | 0                        |                      |
| Etiología   |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • Alcohol + virus   | 20,19 ± 4,8           | 62,5                                  | 0                         | 0                        | <b>0,0043</b>        |
| • Otras   | 60,49 ± 6,88          | 84,8                                  | 60,47                     | 45,3                     |                      |
| Clasificación Child-Pugh  |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • A   | 52,32 ± 5,73          | 83,89                                 | 50,91                     | 35,53                    | 0,3086               |
| • B o C   | 42,3 ± 12,24          | 80                                    | 33,33                     | 33,33                    |                      |
| Estadio Okuda   |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • I   | 55,63 ± 6,04          | 84,15                                 | 55,14                     | 38,48                    | <b>0,0183</b>        |
| • II  | 28,5 ± 6,35           | 78,57                                 | 21,43                     | 21,43                    |                      |
| • III   | 16                    | 100                                   | 0                         | 0                        |                      |
| Ascitis preoperatoria   |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • Sí  | 21,71 ± 4,88          | 71,43                                 | 28,57                     | 28,57                    | 0,3762               |
| • No  | 51,76 ± 5,47          | 84,5                                  | 50,17                     | 35,64                    |                      |
| Bilirrubina sérica preoperatoria  |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • ≤ 1,2 mg/dl   | 49,14 ± 5,94          | 85,15                                 | 47,06                     | 31,03                    | 0,5864               |
| • > 1,2 mg/dl   | 52,74 ± 8,47          | 78,86                                 | 52,87                     | 52,87                    |                      |
| AFP preoperatoria   |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • ≤ 10 ng/ml  | 50,89 ± 6,51          | 96,47                                 | 63,92                     | 38,35                    | <b>0,027</b>         |
| • > 10 ng/ml  | 34,32 ± 5,64          | 68,63                                 | 31,62                     | 22,59                    |                      |
| ICG 15'   |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • ≤ 15 %  | 55,49 ± 8,34          | 76,23                                 | 52,21                     | 42,19                    | 0,9589               |
| • > 15%   | 48,2 ± 11,94          | 80                                    | 60                        | 60                       |                      |

|   |               |       |       |       |        |
|---|---------------|-------|-------|-------|--------|
| QETA preoperatoria  |               |       |       |       |        |
| • Sí  | 36,50 ± 14,52 | 62,5  | 25    | 25    | 0,5375 |
| • No  | 51,08 ± 5,41  | 85,69 | 50,85 | 35,48 |        |
| <p>*: Valor medio ± desviación standard medido en meses<br/> #: % de supervivencia actuarial Kaplan-Meier a 1, 3 y 5 años.<br/> <math>\chi</math>: Test de log-rank.<br/> \$: Considerando solo los pacientes con enfermedad hepática de base.<br/> &amp;: Considerando solo los pacientes con etiología vírica.<br/> <math>\alpha</math>: Considerando solo los pacientes en los que el alcohol participa en la etiología.</p> |               |       |       |       |        |

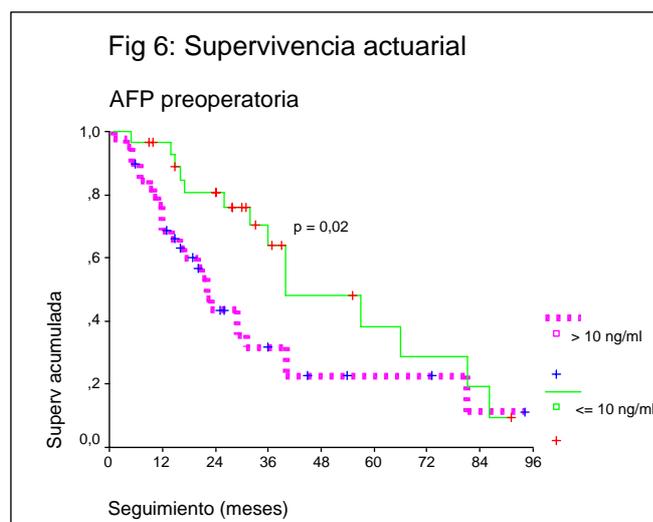
En cuanto a la etiología de la enfermedad hepática de base, observamos una menor supervivencia media entre los pacientes con hepatopatía de origen vírico ( $46,6 \pm 6,5$  meses IC95%: 33,9 - 59,4) que entre aquellos en los que la hepatopatía era de cualquier otro origen ( $62,9 \pm 10,7$  meses IC95%: 42 - 83,9), aunque sin diferencias significativas ( $p = 0,2$ ). No observamos diferencias en función del agente viral implicado (VHC, VHB o asociación de VHB y VHC). Sin embargo, encontramos que la participación del alcohol en el origen de la enfermedad hepática (como causa única o en asociación con virus), ensombrece el pronóstico con una supervivencia media de  $40 \pm 8,8$  meses (IC95%: 22,80 - 57,3) frente a los pacientes en los que el alcohol no está presente ( $60,4 \pm 7,3$  meses IC95%: 45,4 - 75,4), aunque sin diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,2$ ). Si analizamos solo los pacientes en los que el alcohol estaba presente, observamos (figura 4) que la asociación del alcohol con virus tiene una peor supervivencia ( $20,2 \pm 4,8$  meses IC95%: 10,8 - 29,6) frente a aquellos pacientes en los que la causa de la enfermedad hepática era exclusivamente el alcohol ( $53,9 \pm 12,6$  meses IC95%: 29,3 - 78,6) con diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,05$ ).

No encontramos diferencias en virtud del grado funcional de la clasificación Child-Pugh. Sin embargo, sí encontramos diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,02$ ) siguiendo la clasificación de Okuda (figura 5) con una supervivencia media de  $55,6 \pm 6$  meses (IC95%: 43,8 - 67,5) para el estadio I;  $28,6 \pm 6,4$  meses (IC95%: 16,1 - 41) para el estadio II; y 16 meses para el único paciente con estadio III.

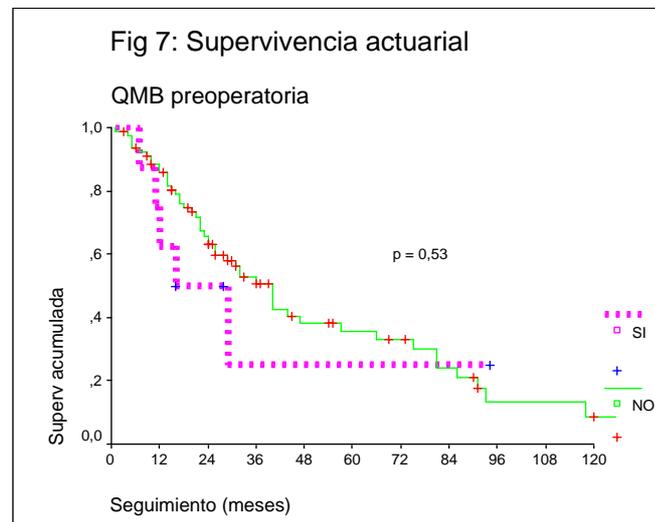


No encontramos diferencias en función de la presencia o ausencia de ascitis ni en función del nivel de bilirrubina plasmática preoperatoria (dividiendo a los pacientes en aquellos con bilirrubina  $\leq 1,2$  mg/dl o  $> 1,2$  mg/dl, que es el valor medio de las cifras de bilirrubina preoperatoria), ni en función de la retención de verde de indocianina ( $\leq 15$  ó  $> 15$  % a los 15 minutos).

Observamos cómo los pacientes que tienen cifras de AFP preoperatoria inferior a 10 ng/ml tienen una mayor supervivencia ( $50,89 \pm 6,51$  meses IC95%: 38,13 – 63,65) que los pacientes con cifras superiores a 10 ng/ml ( $34,32 \pm 5,64$  meses IC95%: 23,26 – 45,38) con diferencias significativas ( $p = 0,02$ ) (figura 6).

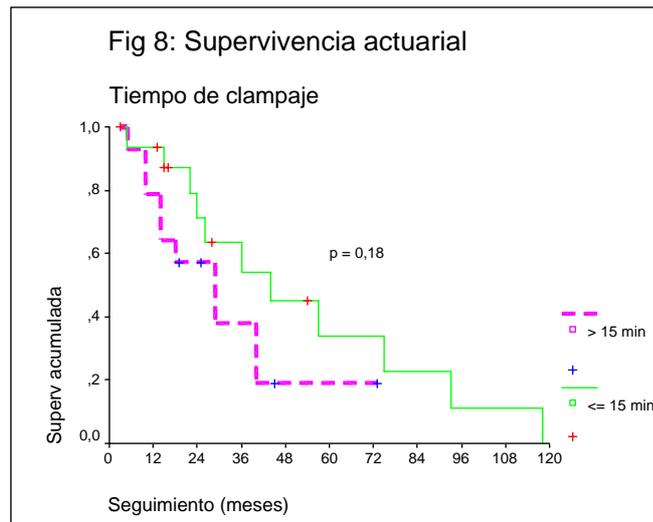


Finalmente, tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas en función de si se practicó o no una QETA preoperatoriamente (figura 7), aunque los pacientes en los que sí se practicó tienen una menor supervivencia media que aquellos en los que no se realizó, como apreciamos en la tabla 11.

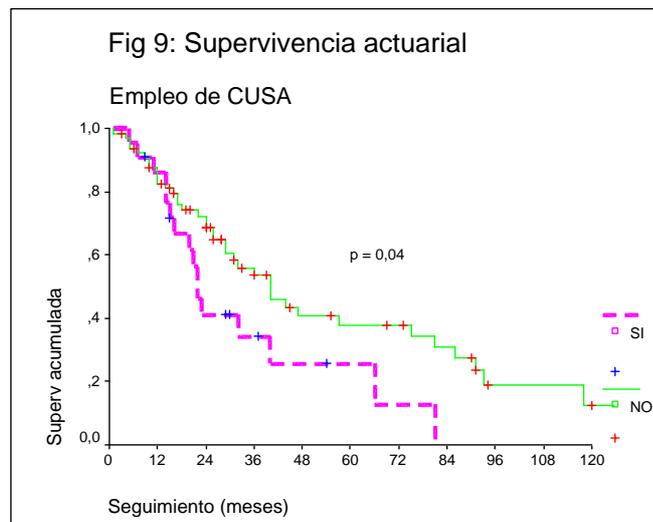


*1.2.2. Análisis de la supervivencia actuarial en los pacientes del grupo A en función de las variables operatorias y postoperatorias (tabla 12).*

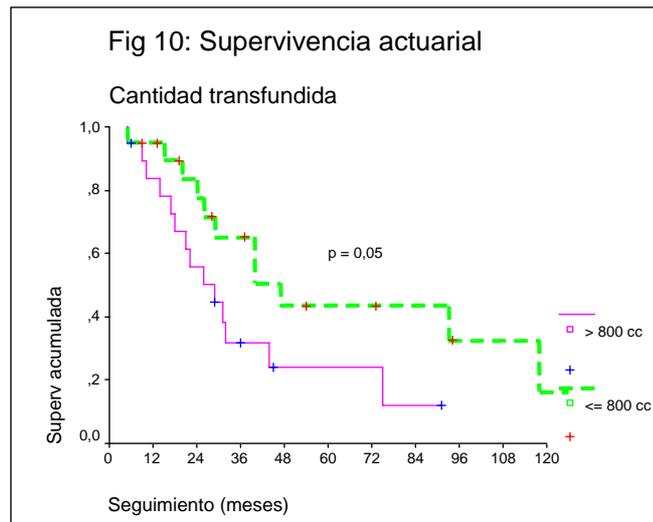
No existieron diferencias en la supervivencia media en función de si se realizó un resección hepática mayor o menor ni en función de si se practica o no clampaje hilar. Sin embargo, observamos una mejor supervivencia media en los pacientes en los que tuvo una duración de no más de 15 minutos ( $53 \pm 10,5$  meses IC95%: 32,4 - 73,7) que en los pacientes con una maniobra de más de 15 minutos ( $32,1 \pm 6,4$  IC95%: 19,5 - 44,8), aunque sin significación estadística ( $p = 0,2$ ) (figura 8).



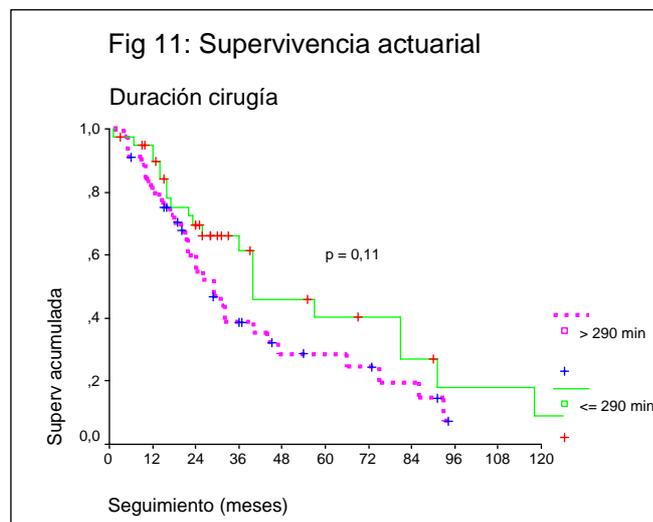
El empleo del CUSA sí demostró tener una influencia significativa ( $p = 0,04$ ) en la supervivencia (figura 9), con una supervivencia media de  $55,8 \pm 6,5$  meses (IC95%: 43,2 - 68,5) en los pacientes en los que no se utilizó frente a  $33,9 \pm 6,2$  meses (IC95%: 21,8 - 46) en los que sí se empleó (figura 9).



Aunque no encontramos diferencias significativas entre los pacientes que precisaron transfusión de concentrado de hematíes durante la intervención, si analizamos exclusivamente los pacientes que necesitaron transfusión, sí observamos diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,05$ ) entre aquellos pacientes a los que se les transfundió no más de 800 cc ( $66,9 \pm 12,3$  meses IC95%: 42,8 - 90,9) y a los que necesitaron más de 800 cc ( $36,8 \pm 6,9$  meses IC95%: 23,3 - 50,3) (figura 10).

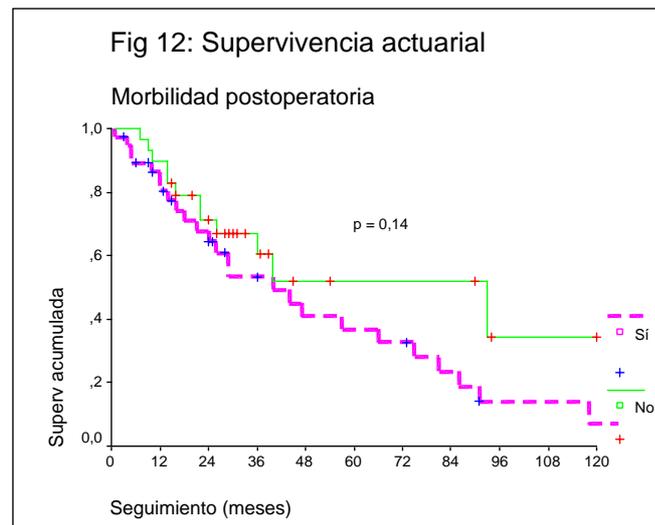


Sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,1$ ) observamos que los pacientes en los que la intervención tiene una duración mayor de 290 minutos (duración media de las intervenciones quirúrgicas) presentan una peor supervivencia que aquellos en los que la intervención dura no más de 290 minutos (figura 11).



No observamos diferencias estadísticamente significativas en función de la estancia hospitalaria ni en función de si el paciente desarrolla o no insuficiencia hepática leve en el postoperatorio inmediato. Todos los pacientes que desarrollan insuficiencia hepática grave fallecen en el postoperatorio siendo excluidos del análisis

de la supervivencia actuarial. Igualmente, los pacientes que presentaron complicaciones durante el período postoperatorio tienen una peor supervivencia media ( $51 \pm 7,6$  meses IC95%: 36,1 - 65,9) que aquellos que no presentan complicaciones ( $68,5 \pm 10,7$  meses IC95%: 47,6 - 89,5), aunque sin alcanzar significación estadística ( $p = 0,1$ ) (figura 12).



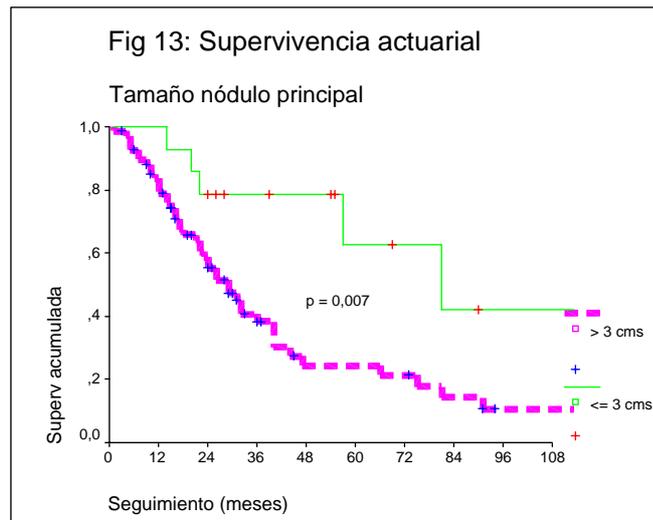
### 1.2.3. Análisis de la supervivencia actuarial en los pacientes del grupo A en función de las variables patológicas.

Los resultados de este análisis quedan recogidos en la tabla 13. No encontramos diferencias significativas entre los pacientes que presentan un tumor solitario o múltiples nódulos, ni tampoco en función del número de nódulos. Tampoco encontramos diferencias en función de si el tumor es unilateral o bilateral, aunque los pacientes con tumor bilateral tienen una supervivencia media inferior ( $37,7 \pm 11,3$  meses IC95%: 15,5 – 59,5) a aquellos con tumor unilateral ( $51,2 \pm 5,4$  meses IC95%: 40,5 – 61,8). Si sólo analizamos los pacientes con múltiples nódulos tampoco existen diferencias si la afectación es unilateral o bilateral.

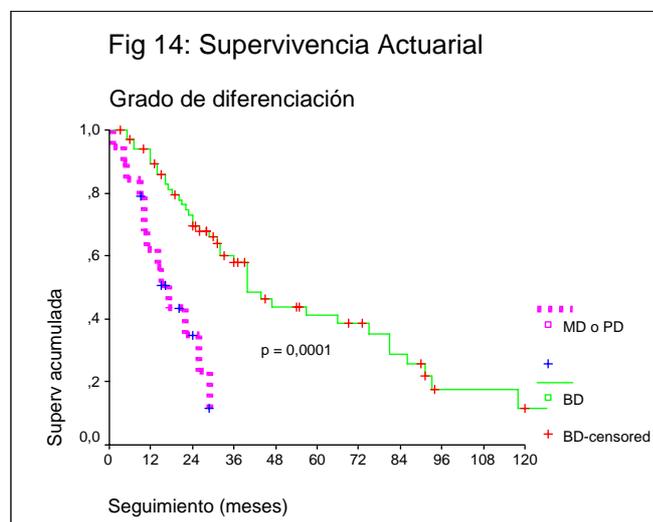
| <b>Tabla 12: Análisis de la supervivencia actuarial en función de las variables operatorias y postoperatorias en los pacientes del grupo A</b> |                       |                                       |                           |                          |                      |
|--|-----------------------|---------------------------------------|---------------------------|--------------------------|----------------------|
| <b>Variable</b>  | <b>Supervivencia*</b> | <b>1<sup>er</sup> año<sup>#</sup></b> | <b>3<sup>er</sup> año</b> | <b>5<sup>o</sup> año</b> | <b>p<sup>χ</sup></b> |
| <b>Técnica de resección</b>  |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • Hepatectomía mayor   | 51,32 ± 6,98          | 85,71                                 | 47,13                     | 35,89                    | 0,6881               |
| • Hepatectomía menor   | 49,29 ± 7,4           | 80,93                                 | 51,51                     | 34,34                    |                      |
| <b>Maniobra Pringle</b>  |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • Sí   | 44,6 ± 7,37           | 86,67                                 | 46,24                     | 25,89                    | 0,4552               |
| • No   | 55,21 ± 7,27          | 81,59                                 | 50,05                     | 40,04                    |                      |
| <b>Duración maniobra Pringle<sup>&amp;</sup></b>   |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • ≤ 15 minutos   | 53,03 ± 10,54         | 93,75                                 | 54,27                     | 33,92                    | 0,1857               |
| • > 15 minutos   | 32,12 ± 6,45          | 78,57                                 | 38,1                      | 19,05                    |                      |
| <b>Empleo CUSA</b>   |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • Sí   | 33,93 ± 6,18          | 86,12                                 | 34,18                     | 25,63                    | <b>0,0439</b>        |
| • No   | 55,85 ± 6,46          | 82,56                                 | 53,67                     | 37,82                    |                      |
| <b>Transfusión [Htes]</b>  |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • Sí   | 53,23 ± 8,01          | 89,52                                 | 48,38                     | 33,08                    | 0,5885               |
| • No   | 47,65 ± 6,32          | 78,55                                 | 49,79                     | 36,88                    |                      |
| <b>Cantidad transfusión<sup>α</sup></b>  |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • ≤ 800 cc   | 66,88 ± 12,26         | 95                                    | 65,03                     | 43,35                    | <b>0,0585</b>        |
| • > 800 cc   | 36,85 ± 6,89          | 83,59                                 | 31,84                     | 23,88                    |                      |
| <b>Duración intervención</b>   |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • ≤ 290 minutos  | 57,68 ± 8,49          | 89,51                                 | 61,42                     | 40,3                     | 0,1138               |
| • > 290 minutos  | 40,14 ± 5,01          | 79,72                                 | 38,66                     | 28,64                    |                      |
| <b>Estancia postoperatoria</b>   |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • ≤ 16 días  | 52,59 ± 6,42          | 83,85                                 | 58,55                     | 45,16                    | 0,5525               |
| • > 16 días  | 64,03 ± 15,02         | 88,24                                 | 56,02                     | 37,35                    |                      |
| <b>Insuficiencia hepática leve postop</b>  |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • Sí   | 40,17 ± 16,22         | 66,67                                 | 44,44                     | 22,22                    | 0,2674               |
| • No   | 59,88 ± 7,19          | 86,3                                  | 57,78                     | 44,71                    |                      |
| <b>Morbilidad</b>  |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • Sí   | 51 ± 7,62             | 80,42                                 | 53,25                     | 36,87                    | 0,1475               |
| • No   | 68,55 ± 10,68         | 89,66                                 | 60,35                     | 51,73                    |                      |

\*: Valor medio ± desviación standard medido en meses.  
#: % de supervivencia actuarial Kaplan-Meier a 1,3 y 5 años.  
χ: Test de log-rank.  
&: Considerando sólo los pacientes que precisan la realización de maniobra de Pringle.  
α: Considerando sólo los pacientes que precisan transfusión de [Htes].

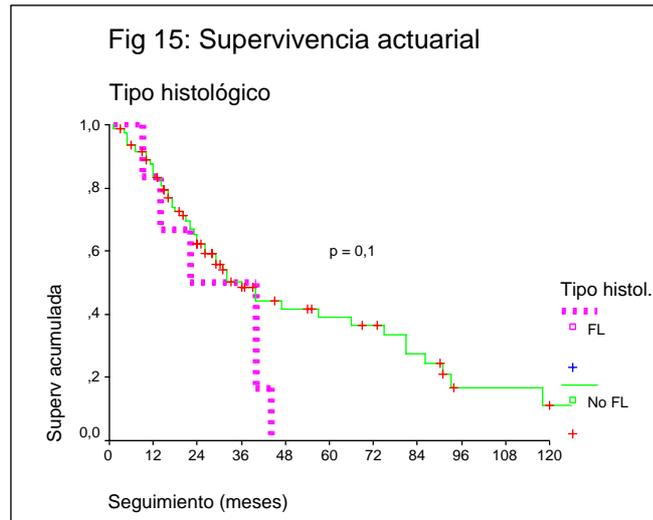
Por el contrario, el tamaño del nódulo principal sí tiene una clara influencia en la supervivencia (figura 13), con una mejor supervivencia media en los pacientes con un nódulo de no más de 3 cm ( $84,8 \pm 16,4$  meses IC95%: 52,7 - 116,9) que entre los que tienen un nódulo mayor de 3 cm ( $40,5 \pm 5,1$  meses IC95%: 30,51 - 50,6), con diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,007$ ). No existen diferencias entre los tumores de 3 a 5 cm y los mayores de 5 cm.



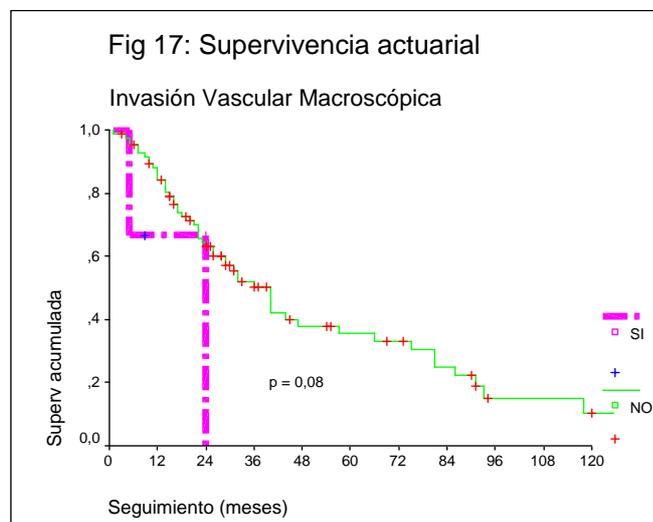
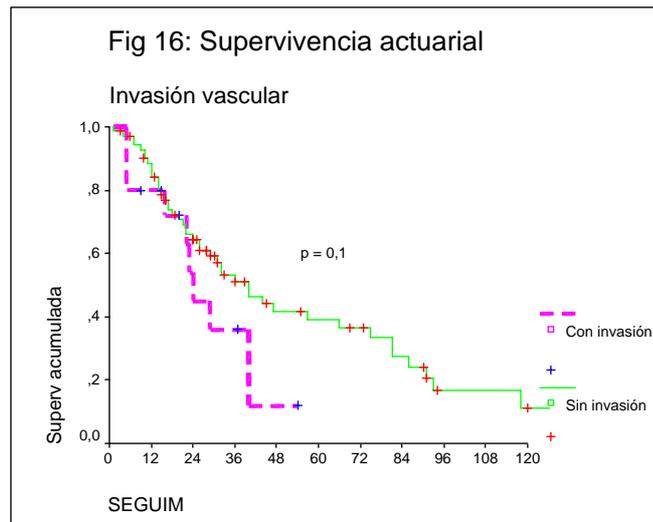
El grado de diferenciación histológica también presenta una clara influencia en la supervivencia actuarial (figura 14). Si agrupamos los pacientes con un tumor moderada o pobremente diferenciado y los comparamos con aquellos pacientes que tienen un tumor bien diferenciado, observamos que estos últimos presentan una mejor supervivencia media ( $57,6 \pm 6$  meses IC95%: 45,8 - 69,3) que los primeros ( $17,3 \pm 2,3$  meses IC95%: 12,7 -21,8) con diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,0001$ ).



También comprobamos que los pacientes con la modalidad fibrolamelar de CHC tienen una peor supervivencia media ( $28,2 \pm 6,2$  meses IC95%: 16,1 - 40,2) que los pacientes que no la presentan ( $53,6 \pm 5,7$  meses IC95%: 42,4 - 64,8), aunque sin alcanzar significación estadística ( $p = 0,1$ ) (figura 15).



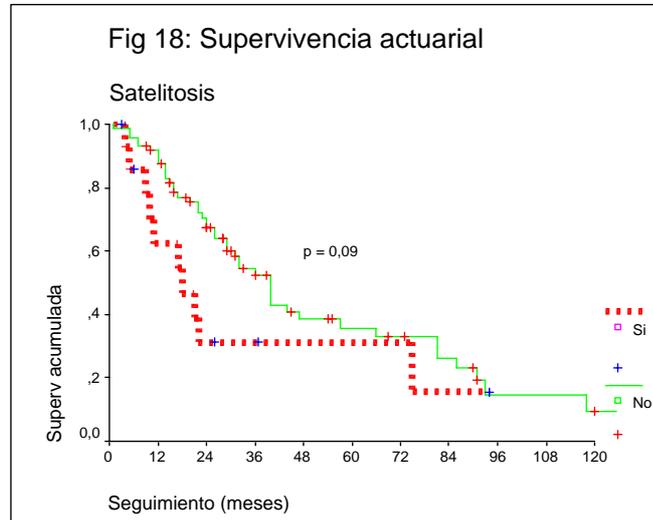
Aunque la presencia de invasión vascular no supuso diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,1$ ), sí podemos observar una disminución en la supervivencia media entre los pacientes con invasión vascular ( $27,2 \pm 4,3$  meses IC95%: 18,7 - 35,7) respecto a los pacientes que no la presentan ( $54,1 \pm 5,9$  meses IC95%: 42,6 - 65,7) (figura 16). De igual forma, analizando sólo los pacientes con invasión vascular, los pacientes que presentan una invasión vascular macroscópica tienen una peor supervivencia media que los que presentan invasión vascular microscópica, pero sin diferencias significativas ( $p = 0,3$ ). Si analizamos de manera independiente el impacto de la presencia de invasión vascular microscópica o macroscópica, por sí solas, en la supervivencia actuarial observamos que los pacientes con invasión vascular macroscópica tienen una peor supervivencia ( $17,7 \pm 7,3$  meses IC95%: 3,3 - 32) con supervivencia actuarial a 3 años del 0 %, que los pacientes que no la presentan con una supervivencia media de  $51,7 \pm 5,4$  meses (IC95%: 41,1 - 62,2) y supervivencia actuarial a 3 años del 50 %, aunque sin diferencias significativas ( $p = 0,08$ ) (figura 17).



Tampoco observamos diferencias significativas por la presencia o ausencia de cápsula tumoral o por la presencia o ausencia de adenopatías afectadas, aunque existe una peor supervivencia media en los pacientes que tienen adenopatías afectadas ( $29,5 \pm 8,01$  meses IC95%: 13,5 - 45), falleciendo todos los pacientes antes de los 5 años, que en aquellos que no las tienen ( $52,5 \pm 5,6$  meses IC95%: 41,6 - 63,5) con supervivencia actuarial a 5 años del 37,5 %.

La presencia de satelitosis sí muestra una clara influencia en la supervivencia media (figura 18), de tal forma que los pacientes que la presentan tienen una peor supervivencia media ( $35,4 \pm 9,5$  meses IC95%: 16,7 - 54) que los que no la presentan

( $52,9 \pm 5,7$  meses IC95%: 41,6 - 64,2), con una supervivencia actuarial a 5 años del 15,58 % frente al 35,71 % respectivamente, aunque sin alcanzar significación estadística ( $p = 0,09$ ).



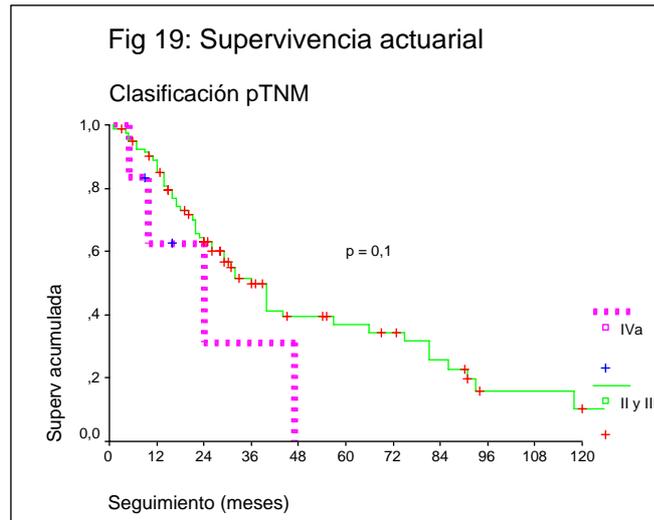
Aunque los pacientes que tienen un margen quirúrgico libre de afectación tumoral presentan una mejor supervivencia media ( $50,9 \pm 5,9$  meses IC95%: 39,2 - 62,6) que aquellos pacientes en los que el margen quirúrgico está afectado microscópicamente ( $21,3 \pm 3,1$  meses IC95%: 15,3 - 27,3), con supervivencias actuariales a 5 años del 35,29 % frente al 20,25 % respectivamente, tampoco se alcanzan diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,2$ ). Si comparamos sólo los pacientes con un margen quirúrgico libre, no existen diferencias entre los que tienen un margen mayor o menor de 1 cm.

Por último, tampoco se alcanzan diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,1$ ) atendiendo a la estadificación del tumor según la clasificación pTNM de la UICC, aunque sí observamos una peor supervivencia en los pacientes con estadios IVa ( $25,1 \pm 9$  meses IC95%: 7,5 - 42,7) que en los estadios II y III ( $52,4 \pm 5,5$  meses IC95%: 41,5 -

63,2) con supervivencias actuariales a 5 años del 0 % y 36,88 % respectivamente (figura 19). No existen diferencias entre los estadios intermedios.

| <b>Tabla 13: Análisis de la supervivencia actuarial en función de las variables patológicas en los pacientes del grupo A.</b> |                        |                                       |                           |                          |                      |
|---|------------------------|---------------------------------------|---------------------------|--------------------------|----------------------|
| <b>Variable</b>   | <b>Supervivencia *</b> | <b>1<sup>er</sup> año<sup>#</sup></b> | <b>3<sup>er</sup> año</b> | <b>5<sup>o</sup> año</b> | <b>p<sup>χ</sup></b> |
| <b>Número de nódulos</b>  |                        |                                       |                           |                          |                      |
| • Solitario   | 48,13 ± 10,36          | 85,59                                 | 49,13                     | 34,76                    | 0,9714               |
| • Multinodular  | 50,82 ± 5,79           | 73,66                                 | 48,34                     | 36,25                    |                      |
| <b>Localización</b>   |                        |                                       |                           |                          |                      |
| • Unilateral  | 51,16 ± 5,43           | 83,87                                 | 48,06                     | 35,67                    | 0,9004               |
| • Bilateral   | 37,75 ± 11,33          | 75                                    | 75                        | 0                        |                      |
| <b>Tamaño nódulo</b>  |                        |                                       |                           |                          |                      |
| • ≤ 3 cms   | 84,82 ± 16,38          | 100                                   | 78,57                     | 62,86                    | <b>0,0074</b>        |
| • > 3 cms   | 40,55 ± 5,12           | 78,95                                 | 38,34                     | 24,34                    |                      |
| <b>Grado de diferenciación</b>  |                        |                                       |                           |                          |                      |
| • BD  | 57,57 ± 6              | 93,89                                 | 57,95                     | 41,17                    | <b>0,0001</b>        |
| • MD o PD   | 17,27 ± 2,31           | 62,03                                 | 11,6                      | 11,6                     |                      |
| <b>Modalidad Fibrolamelar</b>   |                        |                                       |                           |                          |                      |
| • Sí  | 28,17 ± 6,16           | 83,33                                 | 50                        | 0                        | 0,1300               |
| • No  | 53,59 ± 5,73           | 83,45                                 | 48,43                     | 39,11                    |                      |
| <b>Invasión vascular</b>  |                        |                                       |                           |                          |                      |
| • Sí  | 27,18 ± 4,35           | 80                                    | 36                        | 12                       | 0,1220               |
| • No  | 54,14 ± 5,9            | 84,25                                 | 50,95                     | 38,96                    |                      |
| <b>Tipo de invasión vascular<sup>§</sup></b>  |                        |                                       |                           |                          |                      |
| • Microscópica  | 29,05 ± 4,83           | 83,33                                 | 42,33                     | 14,11                    | 0,3541               |
| • Macroscópica  | 17,67 ± 7,31           | 66,67                                 | 0                         | 0                        |                      |
| <b>Invasión vascular macroscópica</b>   |                        |                                       |                           |                          |                      |
| • Sí  | 17,67 ± 7,31           | 66,67                                 | 0                         | 0                        | 0,0802               |
| • No  | 51,66 ± 5,39           | 84,14                                 | 50                        | 35,53                    |                      |
| <b>Cápsula</b>  |                        |                                       |                           |                          |                      |
| • Sí  | 57,78 ± 11,91          | 89,72                                 | 54,89                     | 41,17                    | 0,4673               |
| • No  | 48,18 ± 5,6            | 81,55                                 | 46,64                     | 32,23                    |                      |
| <b>Afectación linfática</b>   |                        |                                       |                           |                          |                      |
| • Sí  | 29,25 ± 8,01           | 75                                    | 50                        | 0                        | 0,2607               |
| • No  | 52,52 ± 5,59           | 83,86                                 | 48,58                     | 37,52                    |                      |
| <b>Satelitosis</b>  |                        |                                       |                           |                          |                      |
| • Sí  | 35,4 ± 9,52            | 62,34                                 | 31,17                     | 15,58                    | 0,0913               |
| • No  | 52,89 ± 5,75           | 87,35                                 | 52,21                     | 35,71                    |                      |
| <b>Margen quirúrgico</b>  |                        |                                       |                           |                          |                      |
| • Libre   | 50,91 ± 5,95           | 82,89                                 | 47,79                     | 35,29                    | 0,1897               |
| • Afectado  | 21,29 ± 3,07           | 78,75                                 | 20,25                     | 20,25                    |                      |
| <b>Margen libre<sup>&amp;</sup></b>   |                        |                                       |                           |                          |                      |
| • ≤ 1 cm  | 51,17 ± 5,53           | 80                                    | 48,89                     | 33,85                    | 0,6778               |
| • > 1 cm  | 51,99 ± 9,92           | 93,75                                 | 43,27                     | 43,27                    |                      |
| <b>Clasificación pTNM</b>   |                        |                                       |                           |                          |                      |
| • II o III  | 52,38 ± 5,53           | 84,81                                 | 49,7                      | 36,88                    | 0,1397               |
| • Iva   | 25,1 ± 8,98            | 62,5                                  | 31,25                     | 0                        |                      |

\*: Valor medio ± desviación standard medido en meses  
#: % de supervivencia actuarial Kaplan-Meier a 1, 3 y 5 años.  
χ: Test de log-rank  
§: Considerando solo los pacientes que presentan invasión vascular.  
&: Considerando solo los pacientes que tienen un margen quirúrgico libre.

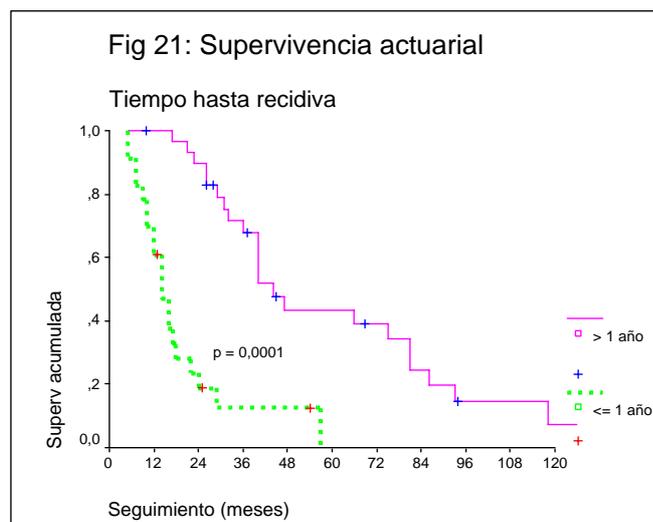
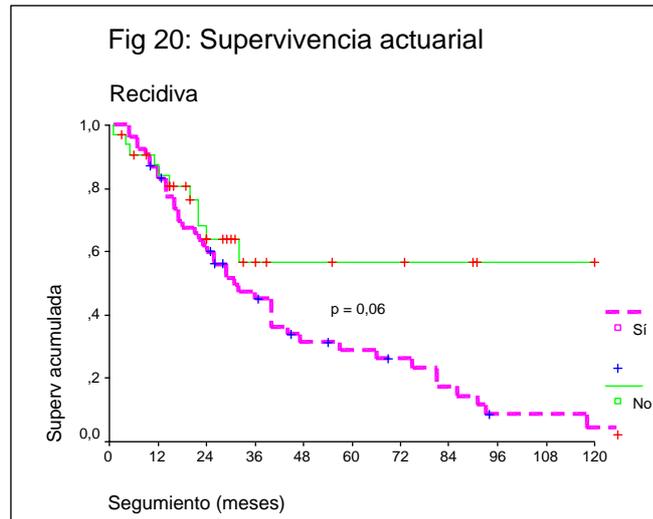


1.2.4. *Análisis de la supervivencia actuarial en los pacientes del grupo A en función de las variables del seguimiento.*

La presencia de recidiva de la enfermedad tumoral durante el período de seguimiento, como podemos observar en la tabla 14, condiciona de manera importante la supervivencia (figura 20), de forma que los pacientes sin recidiva tienen una supervivencia media de  $75,6 \pm 10,7$  meses (IC95%: 54,8 - 96,5) con supervivencia actuarial a 5 años del 56,74 %, mientras que aquellos en los que aparece una recidiva tumoral tienen una supervivencia media más corta ( $44,7 \pm 5,3$  meses IC95%: 34,3 - 55,1) con supervivencia actuarial a 5 años del 28,88 %, aunque sin significación estadística ( $p = 0,067$ ). Sin embargo, no encontramos diferencias en función de si la recidiva tumoral es a nivel hepático o extrahepático, ni dentro de esta última en virtud del órgano afectado.

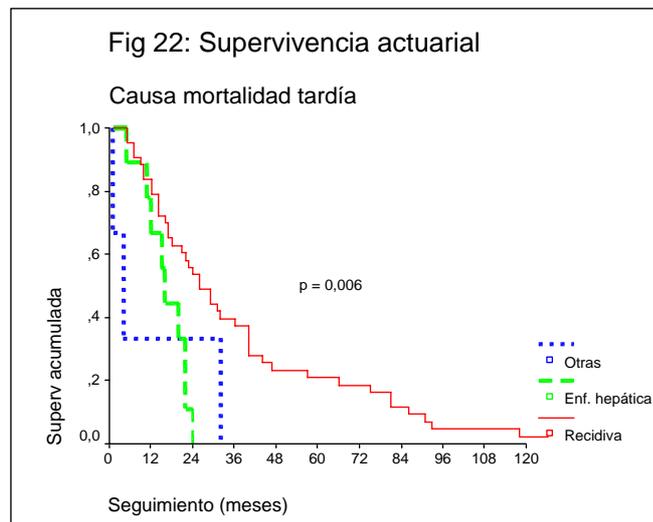
Por el contrario, sí tiene una clara influencia en la supervivencia ( $p = 0,0001$ ), el tiempo transcurrido hasta la aparición de la recidiva tumoral, de tal forma que aquellos pacientes que presentan una recidiva durante el primer año después de la cirugía tienen

una peor supervivencia ( $19,5 \pm 3,5$  meses IC95%: 12,7 - 26,3), no sobreviviendo ningún paciente a los 5 años, que los pacientes en los que la recidiva aparece después de un año de la cirugía ( $60,3 \pm 7,1$  meses IC95%: 46,5 - 74,2), que alcanzan supervivencias a 5 años del 43,4 % (figura 21).



Aunque no se alcanzan diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,1$ ) podemos observar una supervivencia más corta en aquellos pacientes en los que no se realiza ningún tratamiento de la recidiva tumoral ( $35,8 \pm 5,6$  meses IC95%: 24,8 - 46,8) que en los pacientes en los que se realiza algún tipo de tratamiento, curativo o paliativo, ( $53,9 \pm 8,6$  meses IC95%: 37 - 70,7). Sin embargo, no existen diferencias en función de si el tratamiento de la recidiva es potencialmente curativo o paliativo.

Por último, atendiendo a las causas de mortalidad tardía, podemos observar una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,006$ ) entre los pacientes que fallecen por recidiva tumoral ( $37,6 \pm 4,8$  meses IC95%: 28,1 - 47,1), los que fallecen por empeoramiento de su enfermedad hepática de base ( $16,3 \pm 2,1$  meses IC95%: 12,2 - 20,4) o aquellos que fallecen por otras causas médicas intercurrentes ( $12,3 \pm 9,9$  meses IC95%: 1 - 31,7), no sobreviviendo ningún enfermo más de 3 años entre los que fallecen por empeoramiento de la hepatopatía o por enfermedades médicas mientras que los que fallecen por recidiva tienen una supervivencia actuarial a 3 años del 37,21 % (figura 22).



#### 1.2.5. Análisis multivariante (regresión de Cox) de la supervivencia actuarial.

Cuando realizamos el análisis multivariante (regresión de Cox), incluyendo aquellas variables que resultaron significativas en el análisis univariante reflejado hasta ahora, observamos que la participación conjunta de virus y alcohol en la etiología de la hepatopatía se asocia con una peor supervivencia con HR de 2,45 (IC95%: 0,98 – 6,13). Igualmente los pacientes menores de 55 años tienen una peor supervivencia con un HR de 2,29 (IC95%: 1,23 – 4,25). Otra variable preoperatoria que demuestra tener influencia en la supervivencia es el estadio Okuda II-III con un HR de 2,80 (IC95%:

1,41 – 5,56). Entre las variables patológicas, en el análisis multivariante se confirma la implicación pronóstica de la presencia de invasión vascular macroscópica con un HR de 5,08 (IC95%: 1,14 – 22,65), y el grado de diferenciación histológica moderada o pobremente diferenciado con un HR de 3,83 (IC95%: 1,87 – 7,86). La introducción en el modelo estadístico de otras variables no han mostrado significación estadística por lo que han sido excluidas.

| <b>Tabla 14: Análisis de la supervivencia actuarial en función de las variables del seguimiento de los pacientes del grupo A.</b> |                        |                                       |                           |                          |                      |
|---|------------------------|---------------------------------------|---------------------------|--------------------------|----------------------|
| <b>Variable</b>   | <b>Supervivencia *</b> | <b>1<sup>er</sup> año<sup>#</sup></b> | <b>3<sup>er</sup> año</b> | <b>5<sup>o</sup> año</b> | <b>p<sup>χ</sup></b> |
| <b>Recidiva tumoral</b>   |                        |                                       |                           |                          |                      |
| • Sí  | 44,71 ± 5,3            | 83,25                                 | 45,25                     | 28,88                    | 0,0670               |
| • No  | 75,65 ± 10,66          | 83,99                                 | 56,74                     | 56,74                    |                      |
| <b>Lugar de recidiva<sup>§</sup></b>  |                        |                                       |                           |                          |                      |
| • Hepática  | 45,19 ± 6,92           | 76,14                                 | 48,09                     | 28,21                    | 0,9106               |
| • Extrahepática   | 46,88 ± 9,37           | 100                                   | 37,5                      | 37,5                     |                      |
| • Mixta   | 39,57 ± 11,53          | 100                                   | 42,86                     | 21,43                    |                      |
| <b>Tiempo hasta recidiva<sup>§</sup></b>  |                        |                                       |                           |                          |                      |
| • ≤ 1 año   | 19,53 ± 3,46           | 60,87                                 | 12,49                     | 0                        | 0,0001               |
| • > 1 año   | 60,34 ± 7,08           | 100                                   | 67,71                     | 43,45                    |                      |
| <b>Tratamiento recidiva<sup>§</sup></b>   |                        |                                       |                           |                          |                      |
| • Sí  | 53,89 ± 8,6            | 91,83                                 | 56,29                     | 35,09                    | 0,0994               |
| • No  | 35,83 ± 5,62           | 75,86                                 | 36,12                     | 24,08                    |                      |
| <b>Tipo tratamiento recidiva<sup>&amp;</sup></b>  |                        |                                       |                           |                          |                      |
| • Curativo  | 46,5 ± 12,99           | 100                                   | 35,71                     | 35,71                    | 0,4989               |
| • Paliativo   | 57,43 ± 11,51          | 88,24                                 | 63,53                     | 33,88                    |                      |
| <b>Causa muerte tardía</b>  |                        |                                       |                           |                          |                      |
| • Recidiva  | 37,58 ± 4,84           | 79,07                                 | 37,21                     | 20,93                    | 0,0061               |
| • Enfermedad hepática   | 16,33 ± 2,09           | 66,67                                 | 0                         | 0                        |                      |
| • Causas médicas  | 12,33 ± 9,87           | 33,33                                 | 0                         | 0                        |                      |

\*: Valor medio ± desviación standard medido en meses.  
#: % de supervivencia actuarial Kaplan-Meier a 1, 3 y 5 años.  
χ: Test de log-rank.  
§: Considerando solo los pacientes que presentan recidiva tumoral.  
&: Considerando solo los pacientes que son tratados de su recidiva tumoral.

### 1.3. Análisis de factores de riesgo de recidiva tumoral en los pacientes del grupo A.

1.3.1. Análisis de la incidencia de recidiva tumoral en los pacientes del grupo A en función de las variables epidemiológicas y funcionales preoperatorias (tabla 15).

**Tabla 15: Análisis de la incidencia de recidiva tumoral en función de las variables epidemiológicas y funcionales preoperatorias en los pacientes del grupo A.**

| Variable                                | Recidiva* (%) | p <sup>z</sup> |
|---|---------------|----------------|
| Sexo                                    |               |                |
| • Hombre                                | 43/69 (62,3)  | 0,925          |
| • Mujer                                 | 11/18 (62,1)  |                |
| Edad                                    |               |                |
| • ≤ 55 años                             | 16/20 (80)    | <b>0,048</b>   |
| • > 55 años                             | 36/65 (55,4)  |                |
| Enfermedad hepática                     |               |                |
| • Sí                                    | 41/70 (58,8)  | 0,172          |
| • No                                    | 13/17 (76,5)  |                |
| Cirrosis                                |               |                |
| • Sí                                    | 35/58 (60,3)  | 0,639          |
| • No                                    | 19/29 (65,5)  |                |
| Hepatitis                               |               |                |
| • Sí                                    | 6/12 (50)     | 0,353          |
| • No                                    | 48/75 (64)    |                |
| Enf. Hepática <sup>§</sup>              |               |                |
| • Cirrosis                              | 35/58 (60,3)  | 0,508          |
| • Hepatitis                             | 6/12 (50)     |                |
| Etiología vírica                        |               |                |
| • Sí                                    | 24/46 (52,2)  | 0,132          |
| • No                                    | 17/29 (70,8)  |                |
| Agente viral implicado <sup>&amp;</sup> |               |                |
| • VHB                                   | 5/13 (38,5)   | 0,478          |
| • VHC                                   | 17/30 (56,7)  |                |
| • VHB + VHC                             | 2/3 (66,7)    |                |
| Etiología alcohólica                    |               |                |
| • Sí                                    | 10/19 (52,6)  | 0,538          |
| • No                                    | 31/51 (60,8)  |                |
| Participación del alcohol <sup>α</sup>  |               |                |
| • Sólo                                  | 8/11 (72,7)   | <b>0,040</b>   |
| • En asociación a virus                 | 2/8 (25)      |                |
| Etiología                               |               |                |
| • Alcohol + virus                       | 2/8 (25)      | <b>0,041</b>   |
| • Otras                                 | 39/62 (62,9)  |                |
| Clasificación Child-Pugh                |               |                |
| • A                                     | 48/77 (62,3)  | 0,886          |
| • B o C                                 | 6/10 (60)     |                |
| Estadio Okuda                           |               |                |
| • I                                     | 43/72 (59,7)  | 0,522          |
| • II                                    | 10/14 (71,4)  |                |
| • III                                   | 1/1 (100)     |                |
| Ascitis preoperatoria                   |               |                |
| • Sí                                    | 50/80 (62,5)  | 0,779          |
| • No                                    | 4/7 (57,1)    |                |
| Bilirrubina sérica preoperatoria        |               |                |
| • ≤ 1,2 mg/dl                           | 40/62 (62,5)  | 0,459          |
| • > 1,2 mg/dl                           | 14/25 (56)    |                |
| AFP preoperatoria                       |               |                |
| • ≤ 10 ng/ml                            | 16/28 (57,1)  | 0,718          |
| • > 10 ng/ml                            | 24/39 (61,5)  |                |
| ICG 15'                                 |               |                |
| • ≤ 15 %                                | 26/43 (60,5)  | 0,380          |
| • > 15%                                 | 2/5 (40)      |                |

|  |              |       |
|--|--------------|-------|
| QETA preoperatoria   |              |       |
| • Sí   | 4/8 (50)     | 0,460 |
| • No   | 50/79 (63,3) |       |
| <p>*: Incidencia de recidiva (nº pacientes con recidiva respecto del nº de pacientes que cumplen la variable correspondiente.<br/> <math>\chi</math> : Test de Pearson Chi-cuadrado.<br/> <math>\\$</math>: Considerando solo los pacientes con enfermedad hepática de base.<br/> <math>\&amp;</math>: Considerando solo los pacientes con etiología vírica.<br/> <math>\alpha</math> : Considerando solo los pacientes en los que participa el alcohol en su etiología.</p> |              |       |

No observamos diferencias en la incidencia de recidiva tumoral en función del sexo. Sin embargo, cuando analizamos la influencia de la edad, observamos que los pacientes menores de 55 años tienen una mayor incidencia de recidiva tumoral (80 %) que los pacientes mayores (55,4 %), con diferencias significativas ( $p = 0,05$ ), con un riesgo relativo (RR) de 0,31 (0,09 – 1,03).

La presencia de una enfermedad hepática de base no tiene influencia en la incidencia de recidiva. Tampoco existen diferencias en función de si la enfermedad de base es una cirrosis hepática ya establecida o una hepatitis crónica.

En cuanto a la etiología de la enfermedad hepática de base observamos una mayor incidencia de recidiva en los pacientes en los que los virus no están implicados (70,8 %) que en aquellos en que participan los virus (52,2 %), aunque sin diferencias significativas ( $p = 0,1$ ). No observamos diferencias entre la presencia o no del alcohol como agente etiológico. Ahora bien, entre los pacientes en los que el alcohol está presente, la asociación del alcohol con virus disminuye la incidencia de recidiva (25 %) frente a aquellos en los que el alcohol es el único agente etiológico (72,7 %), con significación estadística ( $p = 0,04$ ) y un RR de 0,12 (0,01 – 0,99). Por otro lado, dentro de los pacientes en los que los agentes virales participan en la etiología de la hepatopatía, la presencia aislada de VHB se asocia con una menor incidencia de recidiva (38,5 %), que la presencia aislada de VHC (56,7 %) o la combinación de VHB

y VHC (66, 7%), aunque sin diferencias significativas. De forma global, si comparamos los pacientes en los que existe serología positiva para el VHC frente al resto no observamos diferencias. Pero si comparamos los pacientes en los que el VHB es el agente etiológico, sólo o en asociación con otros agentes, y aquellos pacientes en los que el VHB no está presente, observamos una menor incidencia de recidiva en los primeros (43,8 %) que en los últimos (63 %), aunque sin alcanzar la significación estadística ( $p = 0,1$ ).

No encontramos diferencias entre los pacientes con estadio A y aquellos con estadio B ó C de la clasificación de Child-Pugh. Si empleamos la clasificación de Okuda, observamos una mayor incidencia de recidiva en los pacientes con estadio II ó III (73,3 %) que en los pacientes con un estadio I (59,7 %), pero sin diferencias significativas.

Tampoco encontramos diferencias significativas en función de la presencia o ausencia de ascitis, ni de las cifras de bilirrubina sérica preoperatoria, ni del valor del test de retención de verde de indocianina a los 15 minutos, ni en función de las cifras de AFP sérica preoperatoria.

Por último, observamos una mayor incidencia de recidiva en los pacientes en los que no se realizó QETA preoperatoriamente (63,3 %) que en los que sí se practicó (50 %), aunque sin diferencias significativas.

### *1.3.2. Análisis de la incidencia de recidiva tumoral en los pacientes del grupo*

*A en función de las variables operatorias y postoperatorias.*

Como podemos comprobar en la tabla 16, no existen diferencias en función de la técnica quirúrgica empleada (hepatectomía mayor o menor) ni en función de si se empleó o no el CUSA, ni de la duración de la intervención.

| <b>Tabla 16: Análisis de la incidencia de recidiva tumoral en función de las variables operatorias y postoperatorias en los pacientes del grupo A.</b>   |                      |                      |
|--|----------------------|----------------------|
| <b>Variable</b>  | <b>Recidiva* (%)</b> | <b>p<sup>χ</sup></b> |
| <b>Técnica de resección</b>  |                      |                      |
| • Hepatectomía mayor   | 25/42 (59,5)         | 0,636                |
| • Hepatectomía menor   | 29/45 (64,4)         |                      |
| <b>Maniobra Pringle</b>  |                      |                      |
| • Sí   | 31/56 (55,4)         | 0,083                |
| • No   | 23/31(74,2)          |                      |
| <b>Duración maniobra Pringle<sup>&amp;</sup></b>   |                      |                      |
| • ≤ 15 minutos   | 11/17 (64,7)         | 0,183                |
| • > 15 minutos   | 12/14 (85,7)         |                      |
| <b>Empleo CUSA</b>   |                      |                      |
| • Sí   | 13/22 (59,1)         | 0,739                |
| • No   | 41/65 (63,1)         |                      |
| <b>Transfusión [Htes]</b>  |                      |                      |
| • Sí   | 29/39 (74,4)         | <b>0,033</b>         |
| • No   | 25/48 (52,1)         |                      |
| <b>Cantidad transfusión<sup>α</sup></b>  |                      |                      |
| • ≤ 800 cc   | 15/20 (75)           | 0,925                |
| • > 800 cc   | 14/19 (73,7)         |                      |
| <b>Duración intervención</b>   |                      |                      |
| • ≤ 290 minutos  | 25/40 (62,5)         | 0,979                |
| • > 290 minutos  | 28/45 (62,2)         |                      |
| <b>Estancia postoperatoria</b>   |                      |                      |
| • ≤ 16 días  | 24/38 (63,2)         | 0,586                |
| • > 16 días  | 10/18 (55,6)         |                      |
| <b>Insuficiencia hepática leve postop</b>  |                      |                      |
| • Sí   | 4/7 (57,1)           | 0,749                |
| • No   | 38/60 (63,3)         |                      |
| <b>Morbilidad</b>  |                      |                      |
| • Sí   | 26/38 (68,4)         | 0,267                |
| • No   | 16/29 (55,2)         |                      |
| *: Incidencia de recidiva tumoral (nº de pacientes con recidiva respecto del nº de pacientes que cumplen esa variable).<br>χ : Test de Pearson Chi-cuadrado.<br>&: Considerando sólo los pacientes que precisan la realización de una maniobra de Pringle.<br>α : Considerando sólo los pacientes que necesitan transfusión de [Htes] durante la intervención. |                      |                      |

La realización de clampaje hiliar condiciona la aparición de recidiva con una mayor incidencia en los pacientes en los que se realiza (74,2 %) que en los que no se realiza (55,4 %), aunque sin alcanzar significación estadística (p = 0,08). Sí observamos diferencias significativas (p = 0,03) en función de si dicha maniobra tiene

una duración no superior a 10 minutos, con una incidencia de recidiva del 50 %, o es mayor a 10 minutos, con una incidencia de recidiva de 85,7 %.

También muestra una clara influencia en la incidencia de recidiva la necesidad de transfusión de hematíes durante la intervención. Así en los pacientes que no precisaron transfusión la incidencia de recidiva es de 52,2 % frente a un 74,4 % en los que la precisaron ( $p = 0,03$ ) con un RR de 2,6 (1,06 – 6,66). No observamos diferencias en función de la cantidad transfundida.

No encontramos diferencias significativas en la incidencia de recidiva tumoral en función de la estancia postoperatoria, la presencia o ausencia de complicaciones, tanto médicas como quirúrgicas, ni el desarrollo o no de insuficiencia hepática leve.

### *1.3.3. Análisis de la incidencia de recidiva tumoral en los pacientes del grupo A en función de las variables patológicas.*

En nuestro análisis, recogido en la tabla 17, el número de nódulos no tiene influencia en la incidencia de recidiva. Dentro de los pacientes con tumores multinodulares, tampoco observamos diferencias significativas en función de si su localización es en un solo lóbulo hepático o en ambos.

Por el contrario, el tamaño del nódulo mayor sí juega un claro papel en la incidencia de recidiva tumoral, de forma que los pacientes con tumores mayores de 5 cm tienen una incidencia de recidiva de 73 % frente al 52,2 % de los que tienen un tumor menor o igual a 5 cm ( $p = 0,05$ ), con un RR de 2,47 (0,97 – 6,26). No existen diferencias significativas si establecemos como punto de corte los 3 cm, aunque los pacientes con tumores inferiores a 3 cm tienen un 50 % de recidiva tumoral frente a un 63,8 % en los pacientes con tumores mayores de 3 cm.

Cuando analizamos la influencia del grado de diferenciación histológica en la incidencia de recidiva tumoral, observamos que el 80 % de los pobremente diferenciados recidivan, frente a un 68,7 % en los bien diferenciados y un 28,6 % en los moderadamente diferenciados, con diferencias significativas ( $p = 0,01$ ). Igualmente, un 83,3 % de los pacientes con la modalidad fibrolamenlar de CHC presentan recidiva, frente a un 60,5 % en los que no presentan tal modalidad, aunque no alcanza significación estadística ( $p = 0,2$ ).

Los pacientes con invasión vascular microscópica presentan una mayor incidencia de recidiva tumoral (75 %), que aquellos pacientes sin invasión vascular (61,1 %), aunque sin diferencias significativas. De igual forma, tampoco encontramos diferencias significativas en función de la presencia o ausencia de cápsula tumoral, la existencia o no de ganglios afectados, o la presencia de nódulos satélites; aunque la incidencia de recidiva tumoral es mayor cuando existen ganglios afectados (75 % vs 61,4 %) o nódulos satélites (73,3 % vs 59,7%).

En cuanto al margen quirúrgico, no existen diferencias en función de si el margen quirúrgico estaba libre o afectado por células neoplásicas. Pero, sin embargo, observamos que los pacientes con un margen libre pero inferior a 1 cm tienen una incidencia de recidiva del 72,5 % frente a un 43,8 % en los que tienen un margen superior al centímetro, con una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,04$ ), con un RR de 0,29 (0,08 – 0,98).

Por último no observamos diferencias significativas en la incidencia de recidiva tumoral en función del estadio pTNM de la UICC.

| <b>Tabla 17: Análisis de la incidencia de recidiva tumoral en función de las variables patológicas en los pacientes del grupo A.</b> |                                 |                      |
|--|---------------------------------|----------------------|
| <b>Variable</b>  | <b>Recidiva (%)<sup>*</sup></b> | <b>p<sup>χ</sup></b> |
| <b>Número de nódulos</b>   |                                 |                      |
| • Solitario  | 46/71 (64,8)                    | 0,271                |
| • Multinodular   | 8/16 (50)                       |                      |
| <b>Localización</b>  |                                 |                      |
| • Unilateral   | 52/83 (62,7)                    | 0,611                |
| • Bilateral  | 2/4 (50)                        |                      |
| <b>Tamaño nódulo</b>   |                                 |                      |
| • ≤ 3 cm   | 7/14 (50)                       | 0,335                |
| • > 3 cm   | 44/69 (63,8)                    |                      |
| <b>Tamaño nódulo</b>   |                                 |                      |
| • ≤ 5 cm   | 24/46 (52,2)                    | <b>0,053</b>         |
| • > 5cm  | 27/37 (73)                      |                      |
| <b>Grado de diferenciación</b>   |                                 |                      |
| • BD   | 46/67 (68,7)                    | <b>0,035</b>         |
| • MD o PD  | 8/19 (42,1)                     |                      |
| <b>Modalidad Fibrolamelar</b>  |                                 |                      |
| • Sí   | 5/6 (83,3)                      | 0,266                |
| • No   | 49/81 (60,5)                    |                      |
| <b>Invasión vascular</b>   |                                 |                      |
| • Sí   | 10/15 (66,7)                    | 0,687                |
| • No   | 44/72 (61,1)                    |                      |
| <b>Tipo de invasión vascular<sup>#</sup></b>   |                                 |                      |
| • Microscópica   | 9/12 (75)                       | 0,171                |
| • Macroscópica   | 1/3 (33,3)                      |                      |
| <b>Cápsula</b>   |                                 |                      |
| • Sí   | 13/20 (65)                      | 0,758                |
| • No   | 41/67 (61,2)                    |                      |
| <b>Afectación linfática</b>  |                                 |                      |
| • Sí   | 3/4 (75)                        | 0,585                |
| • No   | 51/83 (61,4)                    |                      |
| <b>Satelitosis</b>   |                                 |                      |
| • Sí   | 11/15 (73,3)                    | 0,323                |
| • No   | 43/72 (59,7)                    |                      |
| <b>Margen quirúrgico</b>   |                                 |                      |
| • Libre  | 44/71 (62)                      | 0,638                |
| • Afectado   | 6/11 (54,5)                     |                      |
| <b>Margen libre<sup>&amp;</sup></b>  |                                 |                      |
| • ≤ 1 cm   | 29/40 (72,5)                    | <b>0,044</b>         |
| • > 1 cm   | 7/16 (43,8)                     |                      |
| <b>Clasificación pTNM</b>  |                                 |                      |
| • II o III   | 51/81 (63)                      | 0,528                |
| • Iva  | 3/6 (50)                        |                      |

\*: Incidencia de recidiva tumoral (nº pacientes con recidiva respecto al nº de pacientes que cumplen dicha variable).  
χ: Test de Pearson Chi-cuadrado.  
#: Considerando sólo los pacientes con invasión vascular.  
&: Considerando sólo los pacientes con margen quirúrgico libre

En cuanto al margen quirúrgico, no existen diferencias en función de si el margen quirúrgico estaba libre o afectado por células neoplásicas. Pero, sin embargo,

observamos que los pacientes con un margen libre pero inferior a 1 cm tienen una incidencia de recidiva del 72,5 % frente a un 43,8 % en los que tienen un margen superior al centímetro, con una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,04$ ), con un RR de 0,29 (0,08 – 0,98).

Por último no observamos diferencias significativas en la incidencia de recidiva tumoral en función del estadio pTNM de la UICC.

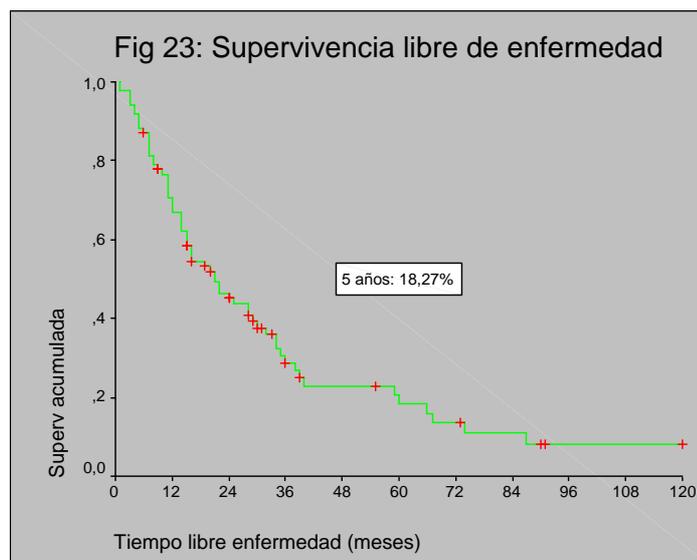
#### *1.3.4. Análisis multivariante (regresión logística) de los factores de riesgo de recidiva tumoral en los pacientes del grupo A.*

Introduciendo las variables que en el análisis univariante mostraban una influencia significativa en la incidencia de recidiva tumoral en un modelo de regresión logística comprobamos que el tamaño del nódulo tumoral tiene una clara influencia en la incidencia de recidiva tumoral con una odds ratio (OR) de 2,64 (0,9 – 7,02) para los pacientes con tumores mayores de 5 cm ( $p = 0,048$ ), al igual que el grado de diferenciación histológica con una OR de 0,27 (0,09 – 0,83) para los pacientes con tumores moderada o pobremente diferenciados ( $p = 0,034$ ). El resto de variables que en el análisis univariante mostraban una influencia en la incidencia de recidiva tumoral no han sido confirmadas en el análisis multivariante.

#### 1.4. Análisis de la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y de las variables que la condicionan en los pacientes del grupo A.

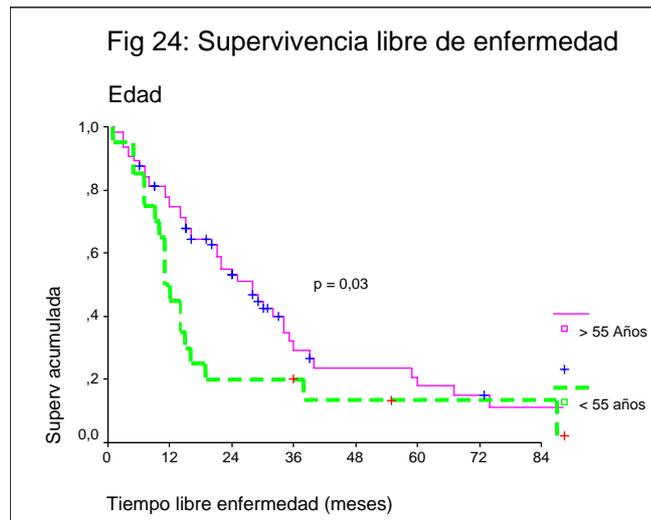
Excluyendo del análisis los 6 pacientes que fallecen durante el período postoperatorio, el tiempo medio libre de enfermedad es de  $33,7 \pm 4,2$  meses (IC 95%:

25,6 - 41, 9), con una supervivencia actuarial libre de enfermedad a 1, 3 y 5 años de 66,84 %, 28,74 % y 18,27 % respectivamente (figura 23). Si excluimos también la mortalidad tardía no debida a la recidiva tumoral, para analizar más directamente el impacto de esta opción terapéutica sobre la biología tumoral, nos encontramos con una supervivencia actuarial sin recidiva tumoral a 1, 3 y 5 años de 71,53 %, 35,86 % y 24,42 % respectivamente.

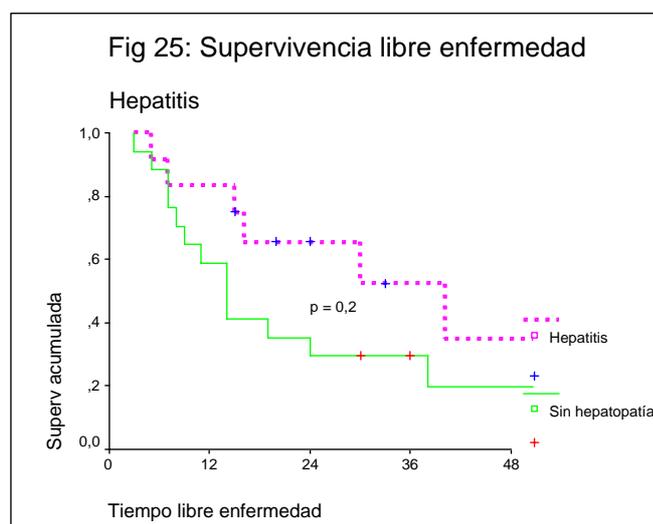


#### 1.4.1. Análisis de la SLE en función de las variables epidemiológicas y funcionales en los pacientes del grupo A.

Como se refleja en la tabla 18, no encontramos diferencias significativas en la SLE en función del sexo, pero sí la encontramos en función de la edad ( $p = 0,03$ ), de forma que los pacientes menores de 55 años tienen una SLE media claramente peor ( $22,5 \pm 6,3$  meses IC95%: 10,2 – 34,7) que los pacientes mayores de 55 años ( $37 \pm 5,2$  meses IC95%: 26,8 - 47,1), con SLE a 5 años del 13,3 % y 17,8 % respectivamente (figura 24).

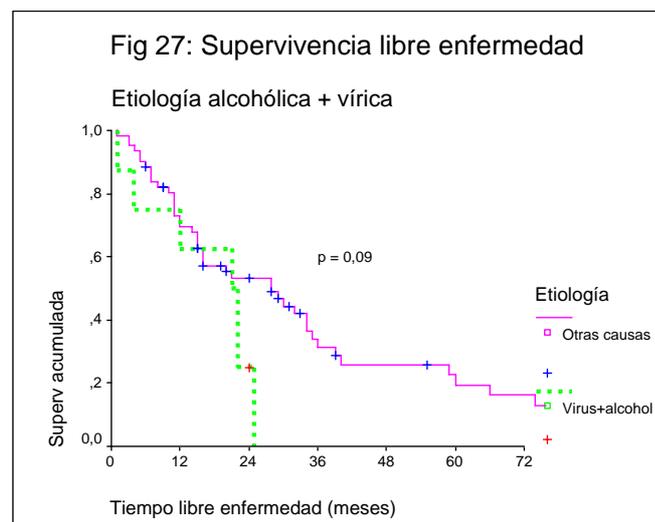
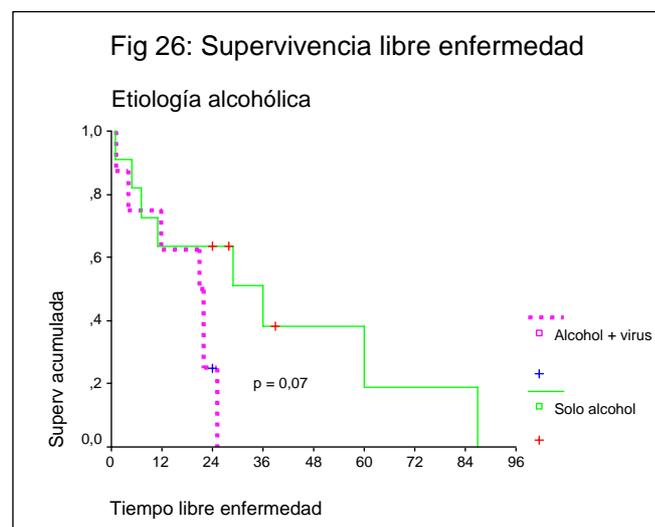


Tampoco observamos diferencias significativas en función de si el paciente tiene o no una enfermedad hepática de base, ni si se trataba de una cirrosis ya consolidada o una hepatitis crónica. Sin embargo, cuando comparamos los pacientes sin enfermedad hepática de base con aquellos que tienen una hepatitis crónica (figura 25) podemos observar que los pacientes con hepatitis crónica tienen una mayor SLE media ( $40,9 \pm 9,9$  meses IC95%: 21,6 - 60,3) que los pacientes sin enfermedad hepática de base ( $25,4 \pm 6$  meses IC95%: 13,6 - 37,2), aunque sin diferencia significativa ( $p = 0,2$ ).



No encontramos diferencias significativas atendiendo a la etiología de la enfermedad hepática de base. Sin embargo, si agrupamos a los pacientes en aquellos que tienen una hepatopatía de origen vírico y los que no, podemos observar que los

primeros tienen una peor SLE que los últimos, con SLE a 5 años del 10,2 % y 27,7 % respectivamente. También podemos observar que los pacientes con una enfermedad hepática originada por la asociación de consumo de alcohol e infección vírica (figuras 26 y 27) presentan una corta SLE ( $16,5 \pm 3,4$  meses IC95%: 9,8 -23,2) si lo comparamos con pacientes con hepatopatía de origen alcohólico ( $38,5 \pm 10,8$  meses IC95%: 17,4 - 59,6;  $p = 0,07$ ) o de forma global con los pacientes con cualquier otra etiología ( $37 \pm 5,2$  meses IC95%: 26,9 - 47,1;  $p = 0,09$ ).

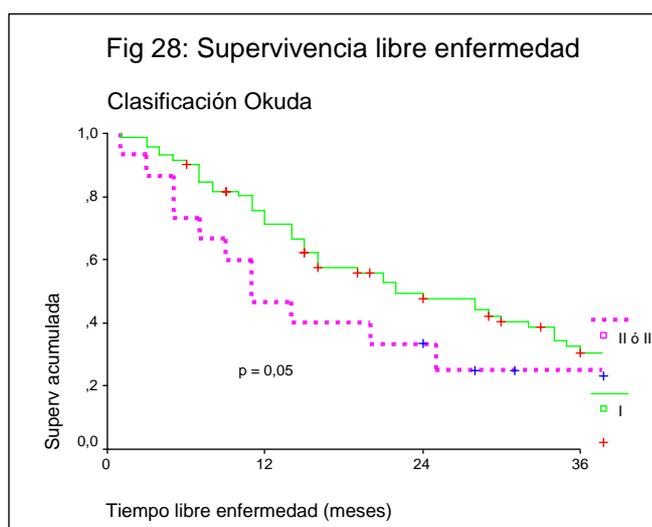


Si analizamos sólo los pacientes con etiología vírica, no observamos diferencias significativas en función del agente viral implicado, ni tampoco si analizamos cada agente viral aisladamente de forma global.

| <b>Tabla 18: Análisis de la supervivencia libre de enfermedad en función de las variables epidemiológicas y funcionales preoperatorias en el grupo A.</b> |                        |                                       |                           |                          |                      |
|---|------------------------|---------------------------------------|---------------------------|--------------------------|----------------------|
| <b>Variable</b>   | <b>Supervivencia *</b> | <b>1<sup>er</sup> año<sup>#</sup></b> | <b>3<sup>er</sup> año</b> | <b>5<sup>o</sup> año</b> | <b>p<sup>χ</sup></b> |
| Sexo  |                        |                                       |                           |                          |                      |
| • Hombre  | 33,25 ± 4,68           | 65,59                                 | 27,41                     | 12,23                    | 0,7307               |
| • Mujer   | 34,39 ± 7,47           | 71,43                                 | 34,01                     | 34,01                    |                      |
| Edad  |                        |                                       |                           |                          |                      |
| • ≤ 55 años   | 22,48 ± 6,26           | 45                                    | 20                        | 13,33                    | <b>0,0306</b>        |
| • > 55 años   | 36,98 ± 5,17           | 74,51                                 | 29,39                     | 17,81                    |                      |
| Enfermedad hepática   |                        |                                       |                           |                          |                      |
| • Sí  | 34,73 ± 4,69           | 68,83                                 | 27,93                     | 17,28                    | 0,3982               |
| • No  | 25,39 ± 6,03           | 58,82                                 | 29,41                     | 19,61                    |                      |
| Cirrosis  |                        |                                       |                           |                          |                      |
| • Sí  | 32,68 ± 4,87           | 65,6                                  | 23,71                     | 17,56                    | 0,7659               |
| • No  | 33,04 ± 5,99           | 68,97                                 | 34,45                     | 19,72                    |                      |
| Hepatitis   |                        |                                       |                           |                          |                      |
| • Sí  | 40,94 ± 4,87           | 83,33                                 | 52,5                      | 17,5                     | 0,2128               |
| • No  | 31,85 ± 4,25           | 64,06                                 | 25,5                      | 18,59                    |                      |
| Enf. Hepática <sup>§</sup>  |                        |                                       |                           |                          |                      |
| • Cirrosis  | 32,68 ± 4,87           | 65,6                                  | 23,71                     | 17,56                    | 0,2640               |
| • Hepatitis   | 40,94 ± 4,87           | 83,33                                 | 52,5                      | 17,5                     |                      |
| Etiología vírica  |                        |                                       |                           |                          |                      |
| • Sí  | 29,49 ± 4,96           | 68,21                                 | 23,01                     | 10,23                    | 0,2596               |
| • No  | 38,26 ± 7,08           | 69,57                                 | 34,68                     | 27,75                    |                      |
| Agente viral implicado <sup>&amp;</sup>   |                        |                                       |                           |                          |                      |
| • VHB   | 24,62 ± 4,96           | 61,59                                 | 26,92                     | 13,46                    | 0,6982               |
| • VHC   | 29,48 ± 6,28           | 68,07                                 | 23,37                     | 11,68                    |                      |
| • VHB + VHC   | 32,67 ± 2,69           | 66,67                                 | 0                         | 0                        |                      |
| Etiología alcohólica  |                        |                                       |                           |                          |                      |
| • Sí  | 30,45 ± 7,15           | 63,16                                 | 24,36                     | 12,18                    | 0,6126               |
| • No  | 36,25 ± 5,82           | 70,96                                 | 29,36                     | 19,03                    |                      |
| Participación del alcohol <sup>α</sup>  |                        |                                       |                           |                          |                      |
| • Sólo  | 38,52 ± 10,78          | 63,64                                 | 38,18                     | 19,09                    | 0,0744               |
| • En asociación a virus   | 16,5 ± 3,42            | 62,5                                  | 0                         | 0                        |                      |
| Etiología   |                        |                                       |                           |                          |                      |
| • Alcohol + virus   | 16,5 ± 3,42            | 62,5                                  | 0                         | 0                        | 0,0906               |
| • Otras   | 37,02 ± 5,17           | 69,65                                 | 31,4                      | 19,43                    |                      |
| Clasificación Child-Pugh  |                        |                                       |                           |                          |                      |
| • A   | 34,26 ± 4,34           | 68,18                                 | 29,47                     | 18,73                    | 0,5645               |
| • B o C   | 18,22 ± 3,61           | 55,56                                 | 29,63                     | 29,63                    |                      |
| Estadio Okuda   |                        |                                       |                           |                          |                      |
| • I   | 36,3 ± 4,66            | 71,18                                 | 30,38                     | 20,69                    | <b>0,0588</b>        |
| • II o III  | 15,57 ± 3,77           | 46,67                                 | 25                        | 0                        |                      |
| Ascitis preoperatoria   |                        |                                       |                           |                          |                      |
| • Sí  | 19 ± 4,58              | 57,14                                 | 38,1                      | 38,1                     | 0,9563               |
| • No  | 33,72 ± 4,23           | 67,71                                 | 28,62                     | 18,19                    |                      |
| Bilirrubina sérica preoperatoria  |                        |                                       |                           |                          |                      |
| • ≤ 1,2 mg/dl   | 32,74 ± 5,16           | 63,28                                 | 25,18                     | 17,26                    | 0,4048               |
| • > 1,2 mg/dl   | 36,13 ± 6,24           | 75,43                                 | 37,36                     | 19,92                    |                      |
| AFP preoperatoria   |                        |                                       |                           |                          |                      |
| • ≤ 10 ng/ml  | 38,39 ± 6,48           | 81,85                                 | 46,94                     | 25,15                    | <b>0,0088</b>        |
| • > 10 ng/ml  | 22,77 ± 4,37           | 52,99                                 | 14,4                      | 9,6                      |                      |
| ICG 15'   |                        |                                       |                           |                          |                      |
| • ≤ 15 %  | 33,3 ± 5,37            | 64,88                                 | 28,77                     | 23,02                    | 0,4070               |
| • > 15%   | 31 ± 5,47              | 80                                    | 60                        | 30                       |                      |

|  |               |       |       |       |        |
|--|---------------|-------|-------|-------|--------|
| QETA preoperatoria   |               |       |       |       |        |
| • Sí   | 37,88 ± 14,78 | 37,5  | 37,5  | 0     | 0,6654 |
| • No   | 33,93 ± 4,37  | 69,98 | 28,61 | 17,34 |        |
| *: Valor medio ± desviación standard medido en meses<br>#: % de supervivencia actuarial libre de enfermedad Kaplan-Meier a 1, 3 y 5 años.<br>χ: Test de log-rank.<br>\$: Considerando solo los pacientes con enfermedad hepática de base.<br>&: Considerando solo los pacientes con etiología vírica.<br>α: Considerando solo los pacientes en los que el alcohol participa en la etiología. |               |       |       |       |        |

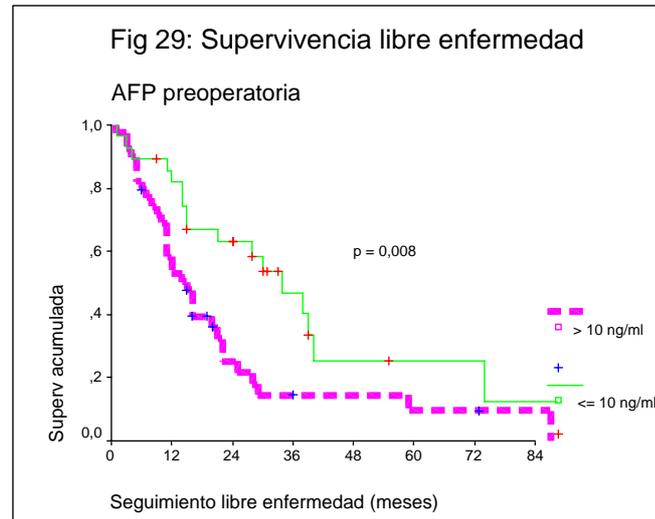
No existen diferencias en función del estadio Child-Pugh. Por el contrario, si empleamos la clasificación de Okuda, sí existen diferencias significativas ( $p = 0,05$ ) si comparamos los pacientes con estadio I, que tienen una SLE media de  $36,3 \pm 4,7$  meses (IC95%: 27,2 - 45,4) con los pacientes con estadio II ó III, con SLE media de  $17,6 \pm 3,8$  meses (IC95%: 10,2 - 24,9), y SLE a 5 años del 20,69 % y 0 % respectivamente (figura 28).



No encontramos diferencias estadísticamente significativas en función de la presencia o no de ascitis, de las cifras de bilirrubina sérica preoperatoria, ni del valor de la retención de verde de indocianina a los 15 minutos (mayor o menor del 15%), ni del empleo de QETA preoperatoriamente.

Podemos observar una clara influencia del valor de la AFP sérica preoperatoria en la SLE, de forma que si agrupamos a los pacientes estableciendo como punto de corte 10 ng/ml (figura 29), los pacientes con unas cifras mayores de 10 ng/ml tienen una

peor SLE media ( $22,8 \pm 4,4$  meses IC95%: 14,2 - 31,3) que los pacientes con cifras menores o iguales a 10 ng/ml ( $38,4 \pm 6,5$  meses IC95%: 25,7 – 51,1), con SLE a 3 años del 14,4 % y 46,9 % respectivamente, alcanzando diferencias estadísticamente significativa ( $p = 0,008$ ).



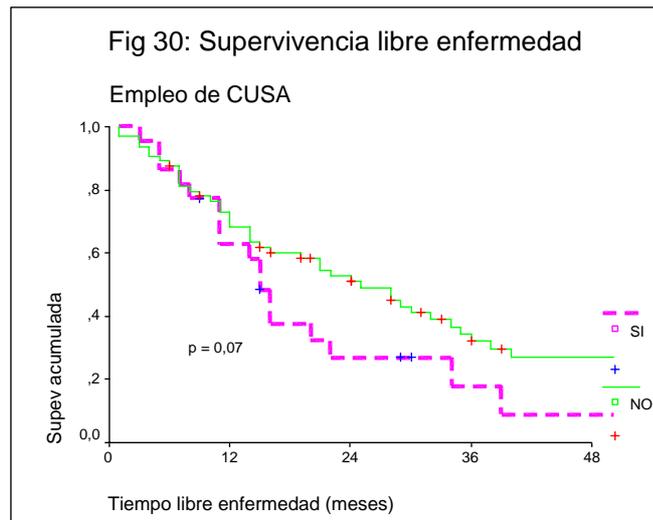
#### 1.4.2. Análisis de la SLE en función de las variables operatorias y postoperatorias en los pacientes del grupo A.

Como podemos ver en la tabla 19, no existen diferencias significativas en función de la técnica quirúrgica empleada. Sí existe una fuerte asociación estadística en función del empleo del CUSA, aunque sin alcanzar la significación estadística ( $p = 0,07$ ), de tal forma que los pacientes en los que se emplea el CUSA tienen una peor SLE media ( $20,8 \pm 3,8$  meses IC95%: 13,3 - 28,2) que aquellos en los que no se emplea ( $37,7 \pm 5,2$  meses IC95%: 27,6 - 47,8), con SLE a 5 años del 0 % y 23,89 % respectivamente (figura 30). No existen diferencias en función de si se realiza o no clamplaje hiliar ni de la duración del mismo.

| <b>Tabla 19: Análisis de la supervivencia libre de enfermedad en función de las variables operatorias y postoperatorias en los pacientes del grupo A</b> |                       |                                       |                           |                          |                      |
|--|-----------------------|---------------------------------------|---------------------------|--------------------------|----------------------|
| <b>Variable</b>  | <b>Supervivencia*</b> | <b>1<sup>er</sup> año<sup>#</sup></b> | <b>3<sup>er</sup> año</b> | <b>5<sup>o</sup> año</b> | <b>p<sup>χ</sup></b> |
| <b>Técnica de resección</b>  |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • Hepatectomía mayor   | 38,48 ± 6,53          | 71,43                                 | 31,35                     | 22,86                    | 0,3244               |
| • Hepatectomía menor   | 27,73 ± 4,08          | 62                                    | 25,65                     | 13,74                    |                      |
| <b>Maniobra Pringle</b>  |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • Sí   | 24,03 ± 3,98          | 64,08                                 | 19,41                     | 9,7                      | 0,1135               |
| • No   | 38,36 ± 5,73          | 72,24                                 | 33,4                      | 23,13                    |                      |
| <b>Duración maniobra Pringle<sup>&amp;</sup></b>   |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • ≤ 15 minutos   | 27,04 ± 5,92          | 69,33                                 | 21,61                     | 10,8                     | 0,5425               |
| • > 15 minutos   | 20,76 ± 5,49          | 42,86                                 | 17,14                     | 8,57                     |                      |
| <b>Empleo CUSA</b>   |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • Sí   | 20,77 ± 3,8           | 68,78                                 | 17,89                     | 0                        | 0,0701               |
| • No   | 37,7 ± 5,17           | 68,21                                 | 32,02                     | 23,89                    |                      |
| <b>Transfusión [Htes]</b>  |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • Sí   | 30,75 ± 4,48          | 73,58                                 | 24,93                     | 17,81                    | 0,7948               |
| • No   | 35,72 ± 6,66          | 61,33                                 | 33,22                     | 18,7                     |                      |
| <b>Cantidad transfusión<sup>α</sup></b>  |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • ≤ 800 cc   | 34,08 ± 6,09          | 79,41                                 | 28,88                     | 17,33                    | 0,4502               |
| • > 800 cc   | 28,5 ± 6,85           | 67,11                                 | 22,37                     | 22,37                    |                      |
| <b>Duración intervención</b>   |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • ≤ 290 minutos  | 32,86 ± 5             | 68,24                                 | 29,21                     | 21,91                    | 0,5850               |
| • > 290 minutos  | 28,73 ± 4,15          | 66,1                                  | 26,82                     | 13,41                    |                      |
| <b>Estancia postoperatoria</b>   |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • ≤ 16 días  | 32,53 ± 5,4           | 64,1                                  | 33,41                     | 13,92                    | 0,5688               |
| • > 16 días  | 43,17 ± 11,91         | 71,3                                  | 30,25                     | 30,25                    |                      |
| <b>Insuficiencia hepática leve postop</b>  |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • Sí   | 11,94 ± 3,41          | 44,44                                 | 22,22                     | 22,22                    | 0,1237               |
| • No   | 39,39 ± 5,45          | 69,46                                 | 36,84                     | 24,73                    |                      |
| <b>Morbilidad</b>  |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • Sí   | 30,95 ± 4,96          | 60,58                                 | 33,91                     | 21,19                    | 0,2458               |
| • No   | 46,62 ± 9,42          | 75,86                                 | 37,12                     | 27,84                    |                      |

\*: Valor medio ± desviación standard medido en meses.  
#: % de supervivencia actuarial Kaplan-Meier a 1,3 y 5 años.  
χ: Test de log-rank.  
&: Considerando sólo los pacientes que precisan la realización de maniobra de Pringle.  
α: Considerando sólo los pacientes que precisan transfusión de [Htes].

No existen diferencias en función de la necesidad o no de transfusión de concentrado de hematíes durante el acto quirúrgico, ni en virtud de la cantidad de concentrado de hematíes precisados, ni en función de la duración de la intervención quirúrgica estableciendo como corte 290 minutos.

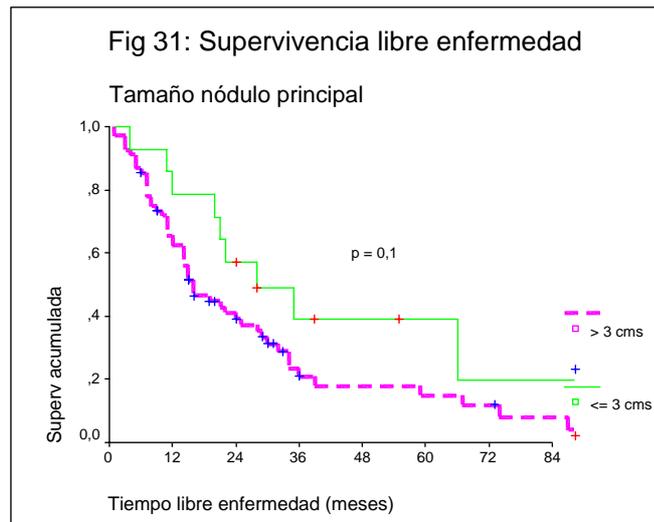


No encontramos diferencias en función de la estancia media postoperatoria ni entre las diferentes complicaciones médicas o quirúrgicas. El desarrollo de insuficiencia hepática leve en el período postoperatorio inmediato sí tiene una influencia clara en la SLE, aunque tampoco alcanza significación estadística ( $p = 0,1$ ); de tal forma que los pacientes que desarrollan insuficiencia hepática leve tienen una SLE media de  $11,9 \pm 3,4$  meses (IC95%: 5,3 - 18,6) frente a  $39,4 \pm 5,4$  meses (IC95%: 28,7 - 50,1) en los que no la presentan, aunque con SLE a 5 años similares (22,2 % vs 24,7 %).

#### 1.4.3. Análisis de la SLE en los pacientes del grupo A en función de las variables patológicas.

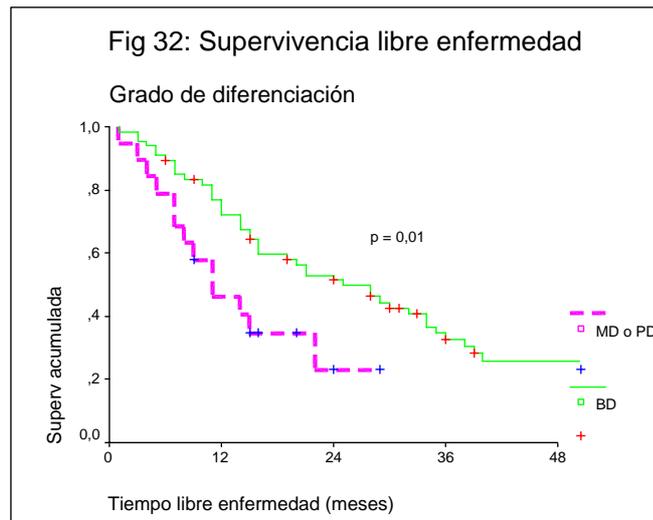
Como observamos en la tabla 20, no encontramos diferencias en función de si el paciente tiene un tumor solitario o múltiples nódulos, ni en función del número de nódulos, ni, en el caso de tumores múltiples, si estaba localizado en un solo lóbulo hepático o en ambos lóbulos, aunque de forma global los pacientes con un tumor unilateral tienen una SLE a 5 años del 18,4 % mientras que ningún paciente con tumor bilateral supera los 3 años.

El tamaño del nódulo mayor sí tiene una clara influencia en la SLE, aunque sin significación estadística ( $p = 0,1$ ). Así, los pacientes con un nódulo no mayor de 3 cm tienen una SLE media de  $42,7 \pm 8,8$  meses (IC95%: 25,4 – 59,9) frente a  $27,3 \pm 3,5$  meses (IC95%: 20,3 - 34,3) en los pacientes con un nódulo mayor de 3 cm, con SLE a 5 años del 39,1 % y 14,9 % respectivamente (figura 31).

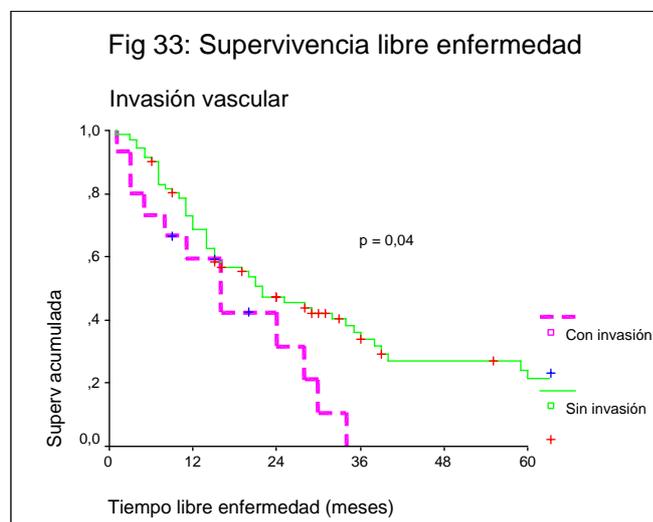


El principal factor histológico que influye en la SLE es el grado de diferenciación histológica (figura 32). Observamos cómo los pacientes con tumores bien diferenciados tienen una SLE media de  $36,9 \pm 4,7$  meses (IC95%: 27,7 - 46,1) frente a  $14,5 \pm 2,3$  meses (IC95%: 10 - 19) en los pacientes con tumores moderada o pobremente diferenciados, con SLE a 3 años del 32,5 % y 23,1 % respectivamente, alcanzando diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,02$ ).

Los pacientes con la modalidad fibrolamelar también tienen una peor SLE media ( $19 \pm 4,3$  meses IC95%: 10,6 - 27,4) que aquellos sin CHC fibrolamelar ( $35,2 \pm 4,5$  meses IC95%: 26,4 - 44), con SLE a 5 años del 0 % y 20,1 % respectivamente, aunque sin diferencias significativas ( $p = 0,2$ ).

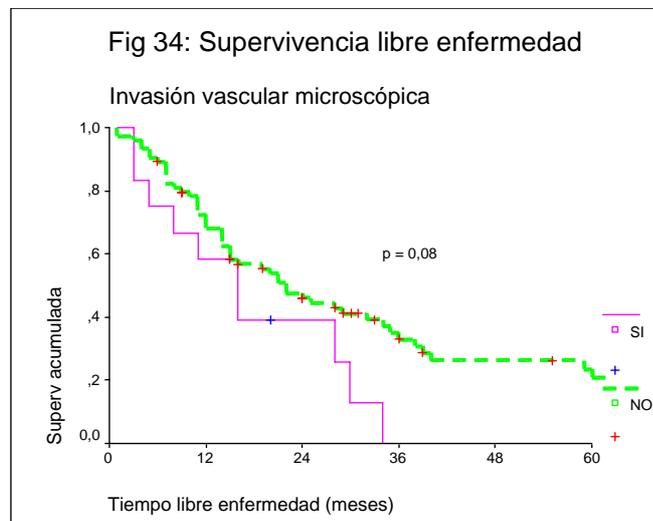


La presencia de invasión vascular condiciona de manera importante la SLE, alcanzando significación estadística ( $p = 0,04$ ). Así, los pacientes sin invasión vascular tienen una SLE media de  $36,7 \pm 4,8$  meses (IC95%: 27,4 - 46) frente a  $17,1 \pm 3,2$  meses (IC95%: 11 - 23,3) de los pacientes con invasión vascular, con SLE a 3 años del 33,8 % vs 0% (figura 33).

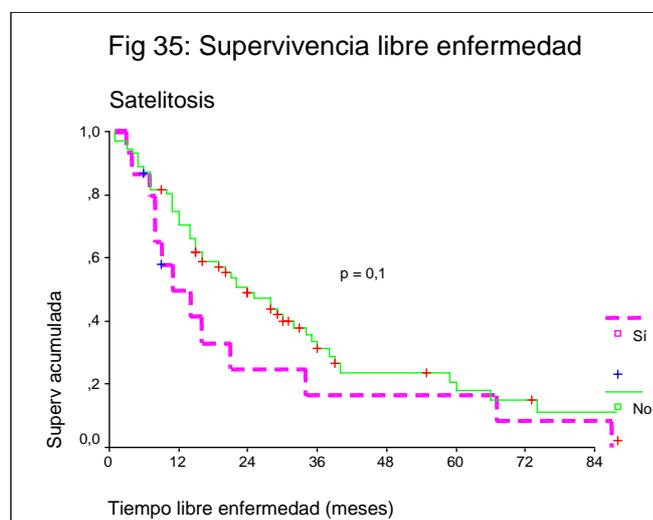


La presencia de invasión vascular microscópica, por sí sola, también condiciona la SLE, aunque sin diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,08$ ), con una SLE media de  $17,5 \pm 3,5$  meses (IC95%: 10,6 - 24,5) y SLE a 3 años del 0 % (figura 34).

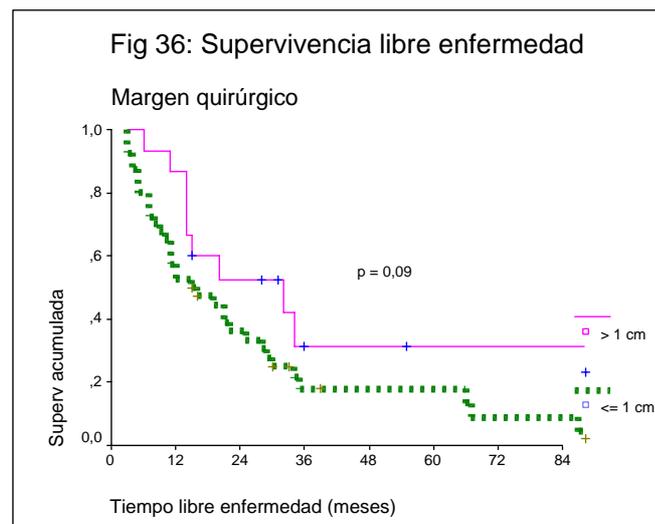
Dentro de los pacientes con invasión vascular no encontramos diferencias significativas si la invasión es macroscópica o microscópica.



No encontramos diferencias significativas cuando existen adenopatías afectadas aunque sí se acorta la SLE ( $16,7 \pm 3,2$  meses IC95%: 10,5 - 23) cuando se compara con los pacientes que no presentan adenopatías afectadas ( $34,7 \pm 4,3$  meses IC95%: 26,1 - 43,2), con ningún paciente superando los 3 años. La presencia de nódulos satélites al nódulo principal tampoco alcanza significación estadística ( $p = 0,1$ ), aunque también acorta la SLE media, con  $36 \pm 4,9$  meses (IC95%: 26,3 - 45,6) para los pacientes sin satelitosis frente a  $23,4 \pm 7,4$  meses (IC95%: 8,9 - 38) para los pacientes con fenómeno de satelitosis (figura 35).



No encontramos diferencias en función de la presencia o ausencia de cápsula alrededor de la tumoración. Tampoco existen diferencias significativas ante la presencia de un margen quirúrgico libre o infiltrado, aunque los pacientes con margen afectado tienen una SLE media más corta ( $18,1 \pm 3,4$  meses IC95%: 11,4 - 24,8) que los pacientes con un margen quirúrgico libre ( $30,6 \pm 3,6$  meses IC95%: 23,5 - 37,8). Si comparamos los pacientes en los que se consigue un margen quirúrgico libre, entre los que tienen un centímetro o menos y los que tienen más de 1 centímetro de margen, observamos claras diferencias en la SLE con  $26 \pm 4,4$  meses (IC95%: 17,4 - 34,7) en los primeros frente a  $41,7 \pm 9,6$  meses (IC95%: 22,8 - 60,6) entre los últimos, con SLE a 5 años del 17,9 % y 31,5 % respectivamente (figura 36), aunque sin alcanzar la significación estadística ( $p = 0,09$ ).



Aunque existe un empeoramiento progresivo en la SLE en función del estadio pTNM, no existen diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,5$ ). Los pacientes con estadio II tienen una SLE media de  $37 \pm 5,4$  meses (IC95%: 26,4 - 47,6), frente a  $26,5 \pm 6,2$  meses (IC95%: 14,4 - 38,7) en estadio III y  $21,3 \pm 6,7$  meses (IC95%: 8,2 - 34,4) para el estadio IVa.

| <b>Tabla 20: Análisis de la supervivencia libre de enfermedad en función de las variables patológicas en los pacientes del grupo A.</b> |                        |                                       |                           |                          |                      |
|---|------------------------|---------------------------------------|---------------------------|--------------------------|----------------------|
| <b>Variable</b>   | <b>Supervivencia *</b> | <b>1<sup>er</sup> año<sup>#</sup></b> | <b>3<sup>er</sup> año</b> | <b>5<sup>o</sup> año</b> | <b>p<sup>χ</sup></b> |
| <b>Número de nódulos</b>  |                        |                                       |                           |                          |                      |
| • Solitario   | 33,81 ± 4,72           | 68,19                                 | 28,61                     | 19,06                    | 0,9192               |
| • Multinodular  | 33,59 ± 8,71           | 60,27                                 | 28,13                     | 14,06                    |                      |
| <b>Localización</b>   |                        |                                       |                           |                          |                      |
| • Unilateral  | 33,56 ± 4,23           | 66,43                                 | 29,08                     | 18,48                    | 0,6254               |
| • Bilateral   | 28,75 ± 8,88           | 75                                    | 0                         | 0                        |                      |
| <b>Tamaño nódulo</b>  |                        |                                       |                           |                          |                      |
| • ≤ 3 cm  | 42,71 ± 8,8            | 78,57                                 | 39,18                     | 39,18                    | 0,1024               |
| • > 3 cm  | 27,32 ± 3,55           | 62,4                                  | 20,96                     | 14,97                    |                      |
| <b>Grado de diferenciación</b>  |                        |                                       |                           |                          |                      |
| • BD  | 36,92 ± 4,7            | 72,24                                 | 32,56                     | 20,69                    | <b>0,0184</b>        |
| • MD o PD   | 14,53 ± 2,3            | 46,32                                 | 23,16                     | 0                        |                      |
| <b>Modalidad Fibrolamelar</b>   |                        |                                       |                           |                          |                      |
| • Sí  | 19 ± 4,28              | 66,67                                 | 16,67                     | 0                        | 0,2209               |
| • No  | 35,19 ± 4,49           | 66,88                                 | 29,63                     | 20,17                    |                      |
| <b>Invasión vascular</b>  |                        |                                       |                           |                          |                      |
| • Sí  | 17,13 ± 3,16           | 59,26                                 | 0                         | 0                        | <b>0,0451</b>        |
| • No  | 36,7 ± 4,76            | 68,47                                 | 33,85                     | 21,52                    |                      |
| <b>Tipo de invasión vascular<sup>§</sup></b>  |                        |                                       |                           |                          |                      |
| • Microscópica  | 17,54 ± 3,54           | 58,33                                 | 0                         | 0                        | 0,6305               |
| • Macroscópica  | 16,33 ± 8,85           | 66,67                                 | 0                         | 0                        |                      |
| <b>Invasión vascular microscópica</b>   |                        |                                       |                           |                          |                      |
| • Sí  | 17,54 ± 3,54           | 58,33                                 | 0                         | 0                        | 0,0848               |
| • No  | 36,1 ± 4,65            | 68,22                                 | 32,96                     | 20,95                    |                      |
| <b>Cápsula</b>  |                        |                                       |                           |                          |                      |
| • Sí  | 30,9 ± 6,03            | 76,69                                 | 25,5                      | 19,13                    | 0,9455               |
| • No  | 33,91 ± 4,86           | 62,97                                 | 30,3                      | 18,36                    |                      |
| <b>Afectación linfática</b>   |                        |                                       |                           |                          |                      |
| • Sí  | 16,75 ± 3,17           | 75                                    | 0                         | 0                        | 0,1913               |
| • No  | 34,66 ± 4,35           | 66,43                                 | 30,34                     | 19,28                    |                      |
| <b>Satelitosis</b>  |                        |                                       |                           |                          |                      |
| • Sí  | 23,41 ± 7,42           | 49,52                                 | 16,51                     | 16,51                    | 0,1301               |
| • No  | 35,98 ± 4,92           | 70,22                                 | 31,2                      | 17,82                    |                      |
| <b>Margen quirúrgico</b>  |                        |                                       |                           |                          |                      |
| • Libre   | 30,63 ± 3,64           | 65,48                                 | 25,5                      | 20,28                    | 0,7435               |
| • Afectado  | 18,07 ± 3,41           | 60,61                                 | 24,24                     | 0                        |                      |
| <b>Margen libre<sup>&amp;</sup></b>   |                        |                                       |                           |                          |                      |
| • ≤ 1 cm  | 26,05 ± 4,4            | 52,5                                  | 17,91                     | 17,91                    | 0,0967               |
| • > 1 cm  | 41,71 ± 9,62           | 86,67                                 | 31,5                      | 31,5                     |                      |
| <b>Clasificación pTNM</b>   |                        |                                       |                           |                          |                      |
| • II o III  | 34,4 ± 4,34            | 67,02                                 | 30,28                     | 19,25                    | 0,5692               |
| • Iva   | 21,33 ± 6,69           | 66,67                                 | 0                         | 0                        |                      |

\*: Valor medio ± desviación standard medido en meses  
#: % de supervivencia actuarial Kaplan-Meier a 1, 3 y 5 años.  
χ: Test de log-rank  
§: Considerando solo los pacientes que presentan invasión vascular.  
&: Considerando solo los pacientes que tienen un margen quirúrgico libre.

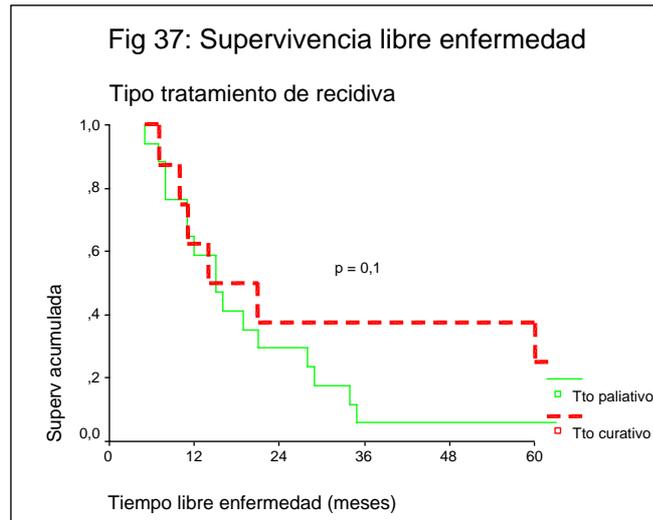
1.4.4. Análisis de la SLE en los pacientes del grupo A en función de las variables del seguimiento.

En la tabla 21 , donde se recogen los resultados de este análisis, comprobamos que no existen diferencias en virtud de si la recidiva es hepática, extrahepática o combinación de ambas. Tampoco se observan diferencias significativas en función del órgano extrahepático afectado. La causa de mortalidad tardía tampoco influye en la SLE.

| <b>Tabla 21: Análisis de la supervivencia libre de enfermedad en función de las variables del seguimiento de los pacientes del grupo A.</b> |                       |                                       |                           |                          |                      |
|---|-----------------------|---------------------------------------|---------------------------|--------------------------|----------------------|
| <b>Variable</b>   | <b>Supervivencia*</b> | <b>1<sup>er</sup> año<sup>#</sup></b> | <b>3<sup>er</sup> año</b> | <b>5<sup>o</sup> año</b> | <b>p<sup>χ</sup></b> |
| <b>Lugar de recidiva<sup>§</sup></b>  |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • Hepática  | 22,24 ± 3,5           | 51,35                                 | 16,22                     | 8,11                     | 0,9292               |
| • Extrahepática   | 24,56 ± 7,4           | 66,67                                 | 22,22                     | 11,11                    |                      |
| • Mixta   | 18,29 ± 4,03          | 71,43                                 | 14,29                     | 0                        |                      |
| <b>Tratamiento recidiva<sup>§</sup></b>   |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • Sí  | 24,16 ± 4,15          | 60                                    | 16                        | 12                       | 0,5684               |
| • No  | 20,29 ± 3,74          | 53,37                                 | 17,86                     | 3,57                     |                      |
| <b>Tipo tratamiento recidiva<sup>&amp;</sup></b>  |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • Curativo  | 33 ± 10,14            | 62,5                                  | 37,5                      | 25                       | 0,1834               |
| • Paliativo   | 20 ± 3,67             | 58,82                                 | 5,88                      | 5,88                     |                      |

\*: Valor medio ± desviación standard medido en meses.  
#: % de supervivencia actuarial Kaplan-Meier a 1, 3 y 5 años.  
χ: Test de log-rank.  
§: Considerando solo los pacientes que presentan recidiva tumoral.  
&: Considerando solo los pacientes que son tratados de su recidiva tumoral.

Por último, no observamos diferencias entre los pacientes con recidiva que no reciben ningún tipo de tratamiento y aquellos que son tratados. Sin embargo, si analizamos solo los pacientes que son tratados, podemos observar una mayor SLE en aquellos que reciben un tratamiento potencialmente curativo (33 ± 10,1 meses IC95%: 13,1 - 53) que en los que reciben un tratamiento paliativo (20 ± 3,7 meses IC95%: 12,8 - 27,2), con SLE a 5 años del 25 % y % 5,8 % respectivamente (figura 37), aunque sin diferencias significativas (p=0,2).



*1.4.5. Análisis multivariante (regresión de Cox) de las variables que influyen en la SLE en los pacientes del grupo A.*

Si introducimos las variables que mostraban una influencia significativa en la SLE en el análisis univariante expuesto hasta ahora en el modelo estadístico de regresión de Cox, confirmamos que los pacientes menores de 55 años tienen una peor SLE con un HR de 1,78 (1 – 3,16) ( $p = 0,049$ ), al igual que los pacientes con estadio Okuda II-III con un HR de 2,76 (1,38 – 5,5) ( $p = 0,003$ ). Entre las variables patológicas confirmamos que tienen una significativa peor SLE los pacientes con invasión vascular microscópica ( $p = 0,01$ ) con un HR de 2,43 (1,17 – 5,03), los pacientes con invasión vascular macroscópica ( $p = 0,06$ ) con un HR de 4,04 (0,91 – 17,86), los pacientes con tumores moderada o pobremente diferenciados ( $p = 0,005$ ) con un HR de 2,59 (1,32 – 5,06) y los pacientes con un margen quirúrgico inferior a 1 cm ( $p = 0,01$ ) con un HR de 1,96 (1,15 – 3,31).

1.5. Análisis de correlación entre diferentes variables de los pacientes del grupo A.

Con el objetivo de explicar algunos de los resultados que hemos encontrado, analizamos la relación entre diferentes variables. En la tabla 22 recogemos la relación entre la edad y el resto de variables. Como podemos comprobar los pacientes menores de 55 años tienen, de manera significativa, menor incidencia de hepatopatía y cirrosis hepática, menor participación del VHC en la etiología, mayor incidencia de la modalidad fibrolamelar de CHC, mayor incidencia de tumores mayores de 8 cm, mayor presencia de afectación linfática, y menor proporción de pacientes que cumplen los criterios de Mazzaferro.

*Tabla 22 : Análisis comparativo en función de la edad.*

| Variable             | ≤ 55 años | > 55 años | p             |
|----------------------|-----------|-----------|---------------|
| Con hepatopatía      | 65 %      | 87 %      | <b>0,024</b>  |
| Cirrosis             | 50 %      | 73,9 %    | <b>0,043</b>  |
| VHC +                | 15,4 %    | 56,7 %    | <b>0,007</b>  |
| Etiología vírica     | 53,8 %    | 70 %      | 0,261         |
| Okuda II-III         | 30 %      | 14,5 %    | 0,112         |
| Child B o C          | 15 %      | 13 %      | 0,822         |
| AFP > 10 ng/ml       | 72,2 %    | 53,8 %    | 0,171         |
| Transfusión          | 45 %      | 44,9 %    | 0,995         |
| Hepatectomía mayor   | 60 %      | 44,9 %    | 0,235         |
| Pringle              | 30 %      | 36,2 %    | 0,607         |
| Morbilidad           | 69,2 %    | 56,1 %    | 0,387         |
| Mortalidad postop    | 0 %       | 5,8 %     | 0,271         |
| Fibrolamelar         | 25 %      | 1,5 %     | <b>0,0001</b> |
| Tamaño > 8 cm        | 52,6 %    | 16,9 %    | <b>0,002</b>  |
| Multinodular         | 20 %      | 17,4 %    | 0,789         |
| Criterio Mazzaferro  | 26,3 %    | 53,8 %    | <b>0,035</b>  |
| Bilateral            | 5 %       | 4,3 %     | 0,901         |
| Bien diferenciado    | 80 %      | 76,1 %    | 0,717         |
| Invasión vascular    | 15 %      | 17,4 %    | 0,801         |
| Satelitosis          | 15 %      | 17,4 %    | 0,801         |
| Afectación linfática | 15 %      | 1,4 %     | <b>0,01</b>   |
| Cápsula              | 15 %      | 24,6 %    | 0,363         |
| Margen afectado      | 5,3 %     | 14,1 %    | 0,301         |
| pTNM IV              | 10 %      | 5,9 %     | 0,521         |

Al analizar la relación de la presencia de hepatopatía de base con el resto de variables, podemos observar en la tabla 23 que los pacientes que no presentan hepatopatía de base son significativamente más jóvenes y necesitan con más frecuencia

la realización de una hepatectomía mayor y la transfusión de hemáties. También observamos que en estos pacientes existe una significativa mayor incidencia de tumores fibrolamelares y de gran tamaño (>8 cm), que no cumplen los criterios de Mazzaferro y que presentan afectación linfática.

**Tabla 23 : Análisis comparativo en función de la presencia o ausencia de hepatopatía de base.**

| Variable             | Hepatopatía | Sin hepatopatía | p            |
|----------------------|-------------|-----------------|--------------|
| Edad < 55 años       | 17,8 %      | 43,8 %          | <b>0,024</b> |
| Okuda II-III         | 17,1 %      | 29,5 %          | 0,246        |
| Child B o C          | 14,5 %      | 5,9 %           | 0,339        |
| AFP > 10 ng/ml       | 56,7 %      | 70 %            | 0,428        |
| Transfusión          | 39,5 %      | 76,5 %          | <b>0,006</b> |
| Hepatectomía mayor   | 39,5 %      | 88,2 %          | <b>0,001</b> |
| Pringle              | 30 %        | 52,9 %          | 0,075        |
| Morbilidad           | 60 %        | 61,5 %          | 0,918        |
| Mortalidad postop    | 0 %         | 7,9 %           | 0,231        |
| Fibrolamelar         | 2,7 %       | 23,5 %          | <b>0,002</b> |
| Tamaño > 8 cm        | 62,5 %      | 16,9 %          | <b>0,001</b> |
| Multinodular         | 19,7 %      | 5,9 %           | 0,171        |
| Criterio Mazzaferro  | 57,7 %      | 6,3 %           | <b>0,001</b> |
| Bilateral            | 5,3 %       | 0 %             | 0,334        |
| Bien diferenciado    | 79,5 %      | 70 %            | 0,429        |
| Invasión vascular    | 15,8 %      | 17,6 %          | 0,851        |
| Satelitosis          | 13,2 %      | 29,4 %          | 0,1          |
| Afectación linfática | 1,3 %       | 17,6 %          | <b>0,003</b> |
| Cápsula              | 26,3 %      | 11,8 %          | 0,202        |
| Margen afectado      | 12,9 %      | 12,5 %          | 0,969        |
| pTNM IV              | 6,7 %       | 5,9 %           | 0,906        |

En la tabla 24 presentamos los resultados del análisis de la relación de los entre los valores de AFP preoperatorios y las variables patológicas encontradas en el examen histológico de la pieza quirúrgica. Estableciendo como punto de corte los 200 ng/ml comprobamos que los pacientes con cifras de AFP mayores de 200 ng/ml tienen, de manera significativa, una mayor incidencia de tumores moderada y pobremente diferenciados, de presencia de invasión vascular. Aunque las diferencias no llegan a ser significativas existe entre los pacientes con valores superiores a 200 ng/ml una mayor

incidencia de tumores mayores de 3 cm y tumores multinodulares, con menor incidencia de tumores encapsulados.

**Tabla 24 : Análisis comparativo en función de los valores de AFP preoperatorios.**

| Variable             | ≤ 200 ng/ml | > 200 ng/ml | p            |
|----------------------|-------------|-------------|--------------|
| Fibrolamelar         | 7,8 %       | 5,6 %       | 0,748        |
| Tamaño > 3 cm        | 79,6 %      | 94,4 %      | 0,146        |
| Multinodular         | 11,5 %      | 27,8 %      | 0,103        |
| Criterio Mazzaferro  | 55,1 %      | 38,9 %      | 0,239        |
| Bilateral            | 1,9 %       | 5,6 %       | 0,425        |
| MD o PD              | 16 %        | 44 %        | <b>0,015</b> |
| Invasión vascular    | 9,6 %       | 44,4 %      | <b>0,001</b> |
| Satelitosis          | 15,4 %      | 16,7 %      | 0,898        |
| Afectación linfática | 1,9 %       | 5,6 %       | 0,425        |
| Cápsula              | 28,8 %      | 11,1 %      | 0,130        |
| pTNM IV              | 3,9 %       | 5,6 %       | 0,77         |

Cuando analizamos la relación entre el empleo de CUSA y las variables patológicas, sólo encontramos diferencias significativas en cuanto a la presencia de invasión vascular, más frecuente en los pacientes en los que se empleó el CUSA que en los que no se empleó (30,4 % vs 11,4 %,  $p = 0,032$ ); y en cuanto a la presencia de cápsula tumoral también más frecuente entre los primeros (47,8 % vs 15,7 %,  $p = 0,002$ ). No encontramos diferencias en cuanto al estadio funcional, la presencia o ausencia de hepatopatía ni la necesidad de transfusión sanguínea, aunque entre los pacientes en los que no se empleó el CUSA fue más frecuente el clampaje hiliar que entre los que se empleó el CUSA (41,4 % vs 13 %,  $p = 0,013$ ).

## 2. *Análisis del grupo de pacientes sometidos a un trasplante hepático (grupo B).*

### 2.1. Estudio descriptivo de las variables epidemiológicas, funcionales, operatorias, postoperatorias, patológicas y del seguimiento.

#### 2.1.1. *Variables epidemiológicas y funcionales preoperatorias.*

Como queda recogido en la tabla 7, la edad media de los pacientes del grupo B es de  $54,01 \pm 8,71$  años (15 – 70 años), con un 78,9 % de pacientes (56 pac) varones.

En cuanto a la etiología de la enfermedad hepática de base, los virus hepatotropos participan en el 70,4 % de los casos (50 pac), en solitario (41 pac) o asociado al alcohol (9 pac). El VHC está presente en 44 pacientes en solitario (88 % de los pacientes con etiología vírica) y asociado al VHB en otros 2 casos (4 %). El VHB participa como agente causal en solitario en 4 casos (5,6 % del total). El segundo agente causal en importancia es el alcohol, presente en solitario en 14 pacientes (19,7 %) y asociado a virus en otros 9 pacientes (12,7 %). Por último, existen 7 pacientes (9,9 %) con etiología diversa.

La mayoría de los pacientes tienen un estadio funcional avanzado, con un 42,3 % (30 pac) perteneciendo al estadio B y un 36,6 % (21 pac) al estadio C de la clasificación de Child-Pugh. Atendiendo a la clasificación de Okuda, de igual forma, la mayoría de los pacientes pertenecen al estadio II (54,9 %) ó III (25,4 %). Hasta un 59,2 % de los pacientes presentaban ascitis en el momento del trasplante.

Un 43,1 % de los pacientes tienen un valor de AFP preoperatoria dentro de los límites normales ( $< 10$  ng/ml), y solo en 8 pacientes (13,8 %) los valores superaban los 200 ng/ml.

Por último, se realizó una QETA preoperatoriamente en el 25,4 % de los casos (18 pac); pero si excluimos los pacientes en los que el CHC fue un hallazgo incidental, representa el 39,13 %.

### 2.1.2. Variables operatorias y postoperatorias.

Podemos observar en la tabla 8, que el 84,5 % de los pacientes precisaron de transfusión de concentrado de hematíes perioperatoriamente, con una cantidad mediana de 5 [Htes] (0 – 77). Sin embargo, de los pacientes transfundidos el 63,3 % precisan menos de 10 [Htes].

La estancia media postoperatoria es de  $26,44 \pm 25,76$  días (0 – 180), con una mediana de 18,5 días y un 67,6 % de los pacientes con una estancia inferior a 26 días.

Se presenta algún tipo de complicación en el 60,6 % de los pacientes (40 pac). Dentro de las complicaciones médicas destacan las complicaciones respiratorias con 8 casos, el desarrollo de insuficiencia renal aguda con 7 casos y las alteraciones cardíacas con 6 casos. Entre las complicaciones quirúrgicas destaca el desarrollo de colección intraabdominal con 4 casos seguida de la presencia de hemoperitoneo en 3 ocasiones; siendo necesario reintervenir a 2 pacientes (2,8 %). Se presentan 3 casos de fallo primario del injerto (4,2 %), y desarrollan un rechazo agudo 27 pacientes (38 %).

La mortalidad hospitalaria es de 11,3 % (8 pac): 2 casos por fallo primario del injerto, 2 casos por complicaciones cardíacas, 2 pacientes por el desarrollo de sepsis de origen abdominal, en una ocasión asociado a una insuficiencia respiratoria aguda y en otro a hemorragia digestiva alta, un paciente por complicaciones respiratorias y, finalmente, otro paciente fallece intraoperatoriamente por un cuadro de coagulopatía irreversible.

Como agente inmunosupresor principal, se emplea de manera mayoritaria la ciclosporina A, empleada en 49 pacientes (69 %).

### *2.1.3. Variables patológicas.*

Como observamos en la tabla 9, en un 35,2 % de las ocasiones (25 pac) el tumor fue hallado de manera incidental en el examen histológico de la pieza de hepatectomía total o durante la intervención; sin ser conocida su presencia preoperatoriamente.

Un 63,4 % de los pacientes tienen un tumor solitario. De los pacientes con un tumor multinodular, 7 pacientes (9,9 %) tienen más de 3 nódulos. Un 9,9 % de los sujetos presentan un tumor bilateral (7 pac). El tamaño medio del nódulo de mayor tamaño es de  $3,79 \pm 2,72$  cm (0,5 – 16 cm). Aunque el 52,1 % de los pacientes tienen un tumor menor de 3 cm, hasta un 15,5 % tienen tumores mayores de 5 cm. De esta forma, atendiendo al número de nódulos y el tamaño tumoral, y siguiendo los criterios de Mazzaferro, vemos que hasta un 26,8 % de los pacientes (19 pac) no cumplen dichos criterios de selección.

En la mayoría de los casos el tumor es histológicamente bien diferenciado (87,3 %) y encapsulado (64,8 %). No se presenta ningún caso de afectación linfática.

La invasión vascular está presente en 12 pacientes (16,9 %), en 4 ocasiones (5,6 %) microscópica y en otras 8 ocasiones (11,3 %) macroscópica. Finalmente, 8 pacientes (11,3 %) presentan fenómeno de satelitosis.

Agrupando todas las variables patológicas y siguiendo la clasificación pTNM de la UICC, un 57,7 % de los pacientes tienen estadios precoces I y II. Sin embargo, hasta un 22,5 % de los pacientes (16 pac) tienen un estadio avanzado IVa.

#### 2.1.4. *Variables del seguimiento.*

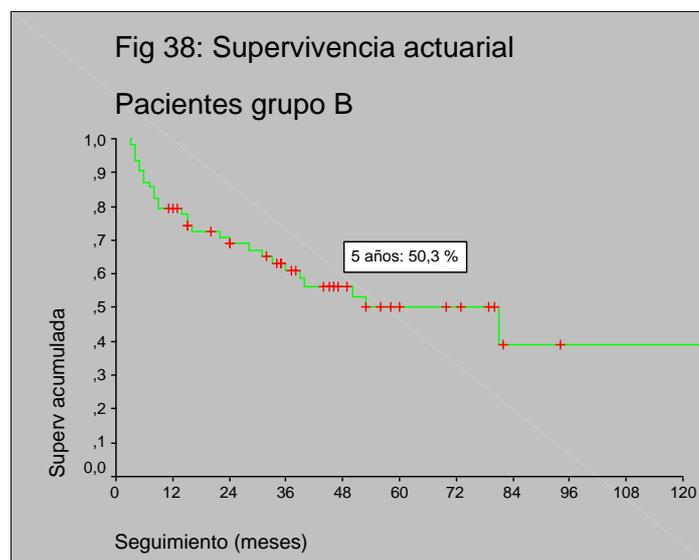
Todas las variables del seguimiento quedan recogidas en la tabla 10. Con un seguimiento medio de  $44,66 \pm 45,98$  meses (3 – 193), de los 63 pacientes seguidos 34 de ellos (54 %) permanecen vivos, habiendo fallecido 29 pacientes (46 %). La principal causa de mortalidad tardía la constituye la presencia de recidiva tumoral que motivó el fallecimiento de 11 pacientes (37,9 %); sin embargo, es importante el número de fallecimientos debidos a causas médicas no relacionados ni con la recidiva tumoral ni con la recidiva de la enfermedad hepática, que origina 8 muertes (27,6 %); otros 6 pacientes fallecen por recidiva de la hepatopatía (20,7 %); y, por último, 4 pacientes fallecen por el desarrollo de otros tumores (13,8 %).

Podemos comprobar cómo se presentó recidiva tumoral en 12 de los 63 pacientes (19 %), con un seguimiento medio libre de enfermedad de  $41,84 \pm 44,56$  meses (1 – 193). Ningún paciente presentó una recidiva exclusivamente hepática ya que los 12 presentaron recidiva extrahepática; en 4 pacientes (6,3 %) el lugar de la recidiva fue tanto a nivel hepático como extrahepático; y en los otros 8 (12,7 %), exclusivamente extrahepático. La recidiva extrahepática se localiza más frecuentemente a nivel pulmonar (7 pac).

Es interesante comprobar, cómo de las 12 recidivas el 75 % (9 pac) aparecen durante el primer año tras el trasplante hepático. Sólo recibieron tratamiento de esta recidiva 2 pacientes, consistiendo en la resección quirúrgica de la lesión tumoral. Los otros 10 pacientes reciben tratamiento sintomático.

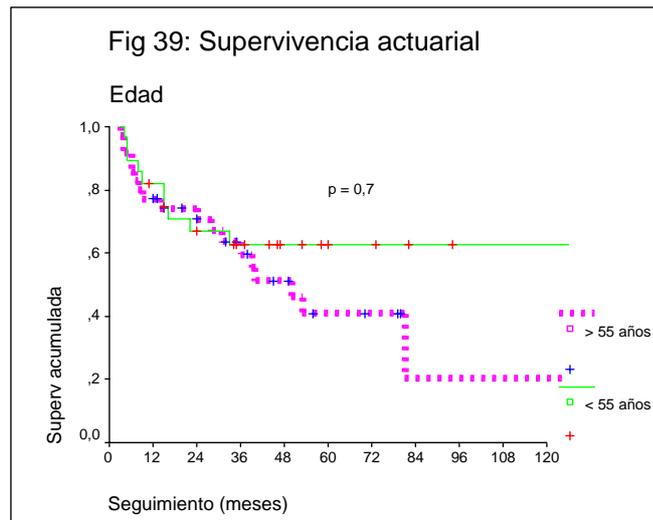
#### 2.2. Análisis de la supervivencia actuarial y de las variables que la condicionan en los pacientes del grupo B.

Como hemos visto, permanecen vivos 34 de los 63 pacientes que sobreviven el postoperatorio inmediato, lo que representa una supervivencia bruta del 54 %. Para realizar los análisis de supervivencia actuarial excluimos la mortalidad postoperatoria (8 pac). Comprobamos en la figura 38 que la supervivencia actuarial a 1, 3 y 5 años es del 79,4 %, 61 % y 50,3 % respectivamente, con una supervivencia media de  $95,2 \pm 13$  meses (IC95%: 69,7 - 120,6).



*2.2.1. Análisis de la supervivencia actuarial en los pacientes del grupo B en función de las variables epidemiológicas y funcionales preoperatorias.*

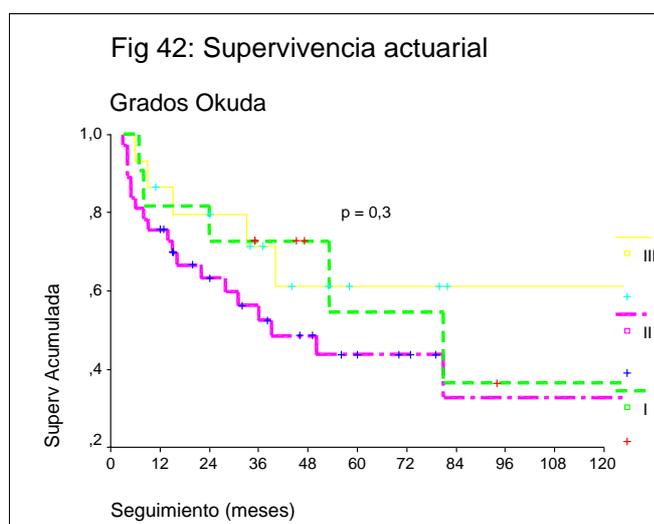
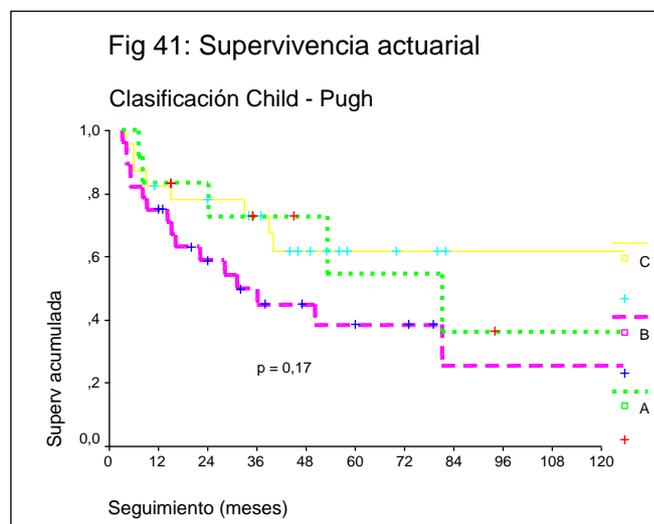
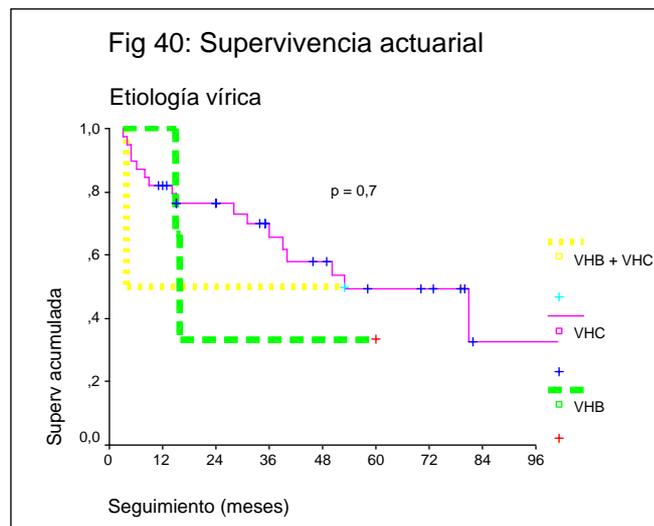
Como podemos observar en la tabla 25, aunque los pacientes con edad menor a 55 años tienen una mayor supervivencia media ( $126 \pm 16,9$  meses IC95%: 92,9 - 159,1) que los pacientes mayores ( $70,8 \pm 15,8$  meses IC95%: 39,8 - 101,7), no se alcanzan diferencias significativas (figura 39). Tampoco existen diferencias significativas en cuanto al sexo.



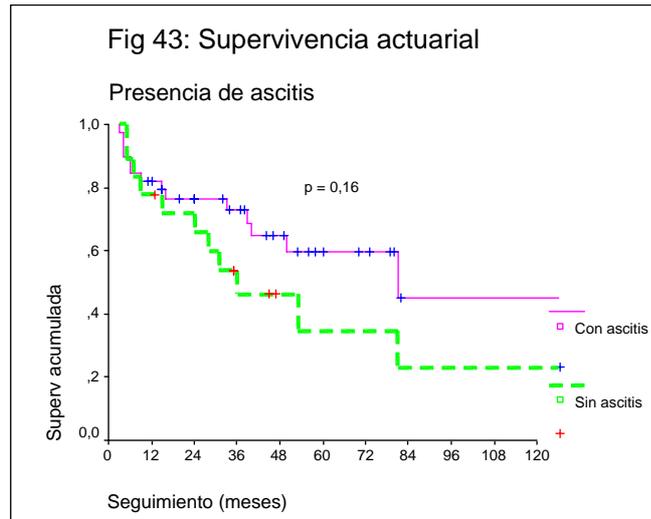
No observamos diferencias significativas en función de la etiología de la cirrosis hepática (viral o no, alcohólica, asociación virus y alcohol), aunque si comparamos los pacientes con serología positiva de VHC y aquellos con serología negativa de VHC vemos que los primeros tienen una peor supervivencia media. Igual sucede si comparamos los pacientes con serología positiva para el VHB ( $31 \pm 10,8$  meses IC95%: 9,9 - 52,1) frente a los que no tienen dicha serología ( $96,5 \pm 13,5$  meses IC95%: 70,1 - 122,9), con supervivencias actuariales a 5 años del 40 % y 50,82 % respectivamente. Aunque tampoco observamos diferencias significativas, los pacientes con VHB ( $30,3 \pm 12,1$  meses IC95%: 6,6 - 54,1) o aquellos con la asociación de VHB y VHC ( $28,5 \pm 17,3$  meses IC95%: 1 - 62,5) tienen peor supervivencia que los pacientes con VHC ( $89,4 \pm 16,1$  meses IC95%: 57,9 - 121) (figura 40).

Como vemos en la figura 41, los pacientes con estadio B de Child - Pugh tienen una peor supervivencia media ( $71,6 \pm 18,4$  meses IC95%: 35,6 - 107,6) que los pacientes con estadio A ( $89,4 \pm 22,4$  meses IC95%: 43,6 - 135,3) o estadio C ( $127,3 \pm 18,5$  meses IC95%: 90,9 - 163,6); aunque sin diferencias significativas ( $p = 0,2$ ). Los pacientes con estadio Okuda I o II tienen una peor supervivencia media ( $86,4 \pm 14,5$

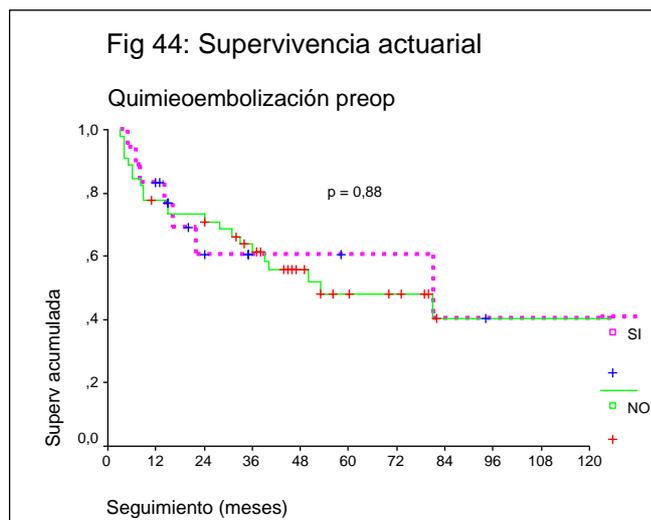
meses IC95%: 58 - 114,8) que los pacientes con estadio Okuda III ( $126,5 \pm 23,5$  meses IC95%: 80,3 - 172,6), aunque sin significación estadística (figura 42).



Tampoco observamos diferencias significativas en función de la presencia o ausencia de ascitis; aunque los pacientes sin ascitis tienen una peor supervivencia media ( $70,1 \pm 20,2$  meses IC95%: 30,4 - 109,8) que los que presentan algún grado de ascitis ( $106,9 \pm 19,2$  meses IC95%: 69,2 - 144,6), con supervivencias actuariales a 5 años del 34,6 % y 59,8 % respectivamente (figura 43).



No observamos diferencias significativas en función de las cifras de AFP preoperatoria, ni del empleo o no de QETA de forma preoperatoria (figura 44).

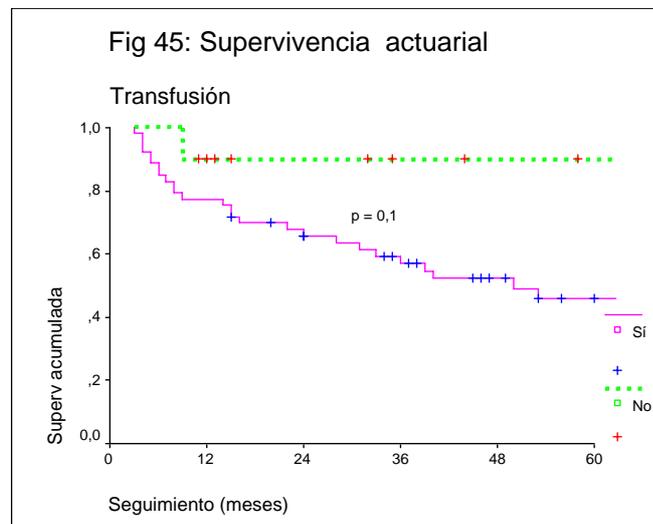


| <b>Tabla 25: Análisis de la supervivencia actuarial en función de las variables epidemiológicas y funcionales preoperatorias en el grupo B.</b> |                       |                                       |                           |                          |                      |
|---|-----------------------|---------------------------------------|---------------------------|--------------------------|----------------------|
| <b>Variable</b>   | <b>Supervivencia*</b> | <b>1<sup>er</sup> año<sup>#</sup></b> | <b>3<sup>er</sup> año</b> | <b>5<sup>o</sup> año</b> | <b>p<sup>χ</sup></b> |
| Sexo  |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • Hombre  | 90,17 ± 14,44         | 80                                    | 58,96                     | 49,01                    | 0,7105               |
| • Mujer   | 118,19 ± 26,1         | 76,92                                 | 57,69                     | 57,69                    |                      |
| Edad  |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • ≤ 55 años   | 125,99 ± 16,89        | 82,14                                 | 62,64                     | 62,64                    | 0,1853               |
| • > 55 años   | 70,76 ± 15,78         | 77,14                                 | 59,65                     | 40,9                     |                      |
| Etiología vírica  |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • Sí  | 87,52 ± 15,43         | 81,82                                 | 62,69                     | 48,61                    | 0,7755               |
| • No  | 114,75 ± 20,92        | 73,68                                 | 56,11                     | 56,11                    |                      |
| Agente viral implicado <sup>&amp;</sup>   |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • VHB   | 30,33 ± 12,11         | 100                                   | 33                        | 33                       | 0,7893               |
| • VHC   | 89,43 ± 16,11         | 82,05                                 | 65,87                     | 49,18                    |                      |
| • VHB + VHC   | 28,5 ± 17,32          | 50                                    | 50                        | 50                       |                      |
| Serología VHB   |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • Positiva  | 31 ± 10,76            | 80                                    | 40                        | 40                       | 0,4700               |
| • Negativa  | 96,55 ± 13,47         | 79,31                                 | 62,84                     | 50,82                    |                      |
| Serología VHC   |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • Positiva  | 89,51 ± 15,92         | 80,49                                 | 65,24                     | 49,7                     | 0,927                |
| • Negativa  | 109,49 ± 19,42        | 77,27                                 | 53,13                     | 53,13                    |                      |
| Etiología alcohólica  |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • Sí  | 72,57 ± 13,76         | 76,19                                 | 64,32                     | 56,28                    | 0,8374               |
| • No  | 95,33 ± 15,4          | 80,95                                 | 58,99                     | 48,29                    |                      |
| Participación del alcohol <sup>α</sup>  |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • Sólo  | 78,05 ± 16,2          | 71,43                                 | 54,42                     | 54,42                    | 0,7894               |
| • En asociación a virus   | 61,71 ± 13,8          | 85,71                                 | 85,71                     | 64,29                    |                      |
| Clasificación Child-Pugh  |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • A   | 89,43 ± 23,39         | 83,33                                 | 72,92                     | 54,69                    | 0,1721               |
| • B   | 71,63 ± 18,37         | 75                                    | 44,89                     | 38,48                    |                      |
| • C   | 127,28 ± 18,55        | 82,61                                 | 73,14                     | 61,89                    |                      |
| Estadio Okuda   |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • I   | 89 ± 23,42            | 81,82                                 | 72,73                     | 54,55                    | 0,3652               |
| • II  | 82,85 ± 17,06         | 75,68                                 | 52,55                     | 43,66                    |                      |
| • III   | 126,46 ± 23,55        | 86,67                                 | 71,5                      | 61,29                    |                      |
| Ascitis   |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • Sí  | 106,9 ± 19,24         | 82,05                                 | 72,91                     | 34,62                    | 0,1602               |
| • No  | 70,08 ± 20,25         | 77,78                                 | 46,15                     | 59,82                    |                      |
| AFP preoperatoria   |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • ≤10 ng/ml   | 62,09 ± 8,09          | 86,36                                 | 60,54                     | 54,49                    | 0,9455               |
| • > 10 ng/ml  | 94,92 ± 19,1          | 79,31                                 | 75,14                     | 57,08                    |                      |
| QMB preoperatoria   |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • Sí  | 89,35 ± 21,71         | 83,33                                 | 60,58                     | 60,58                    | 0,8860               |
| • No  | 95,7 ± 14,83          | 77,78                                 | 61,19                     | 48,21                    |                      |

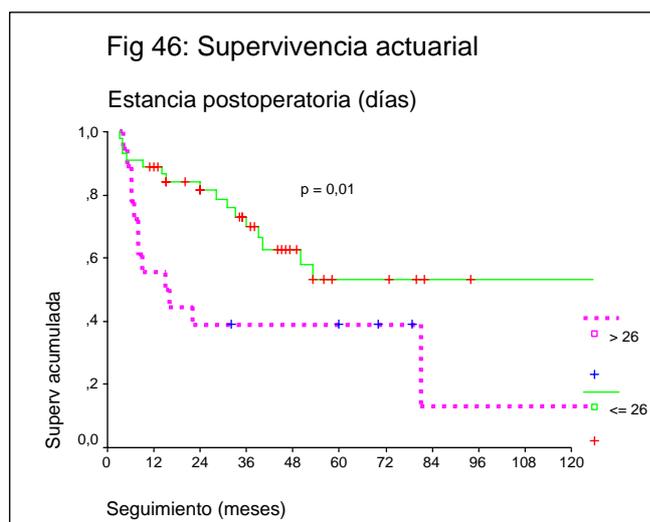
\*: Valor medio ± desviación standard medido en meses  
#: % de supervivencia actuarial Kaplan-Meier a 1, 3 y 5 años.  
χ: Test de log-rank.  
&: Considerando solo los pacientes con etiología vírica.  
α: Considerando solo los pacientes en los que el alcohol participa en la etiología.

2.2.2. *Análisis de la supervivencia actuarial en los pacientes del grupo B en función de las variables operatorias y postoperatorias (tabla 26).*

Aunque no se alcanzan diferencias significativas, podemos observar en la figura 45 que los pacientes que no se transfunden tienen una mayor supervivencia actuarial a 5 años (90 %), que aquellos que precisan de transfusión de concentrado de hemáties (46 %). No existen diferencias en función de la cantidad transfundida.



Si agrupamos a los pacientes en función de la estancia media postoperatoria (26 días), encontramos diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,01$ ) con una mayor supervivencia media en los pacientes con estancia de no más de 26 días ( $116 \pm 14,9$  meses IC95%: 86,8 - 145,3) que en los pacientes con estancia mayor de 26 días ( $51,9 \pm 17,2$  meses IC95%: 18,1 - 85,7); con supervivencia actuarial a 5 años del 53,2 % y 38,9 % respectivamente (figura 46). Aunque los pacientes que no tienen complicaciones postoperatorias presentan una mayor supervivencia media que aquellos que desarrollan algún tipo de complicación, no se alcanza la significación estadística.



Tampoco encontramos diferencias significativas en función del tipo de inmunosupresión empleada (ciclosporina A o FK-506) ni en función del desarrollo o no de rechazo agudo durante el postoperatorio.

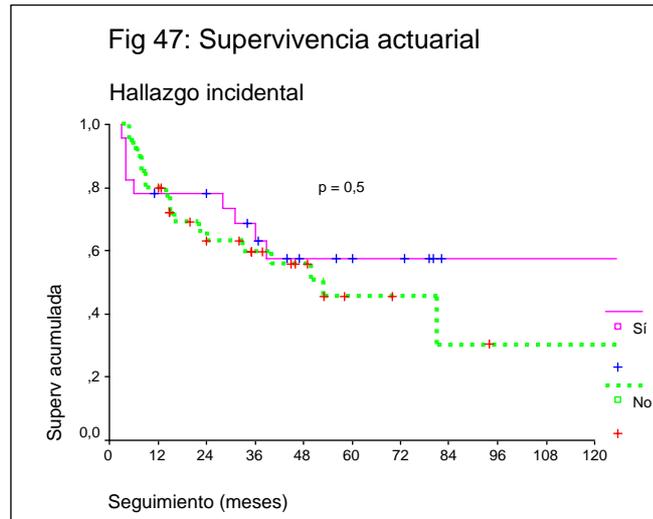
**Tabla 26: Análisis de la supervivencia actuarial en función de las variables operatorias y postoperatorias en los pacientes del grupo B**

| Variable                                | Supervivencia* | 1 <sup>er</sup> año <sup>#</sup> | 3 <sup>er</sup> año | 5 <sup>o</sup> año | $p^{\chi}$    |
|---|----------------|----------------------------------|---------------------|--------------------|---------------|
| <b>Transfusión [Htes]</b>               |                |                                  |                     |                    |               |
| • Sí                                    | 88,62 ± 13,07  | 77,36                            | 51,12               | 46,02              | 0,1019        |
| • No                                    | 66,6 ± 6,07    | 90                               | 90                  | 90                 |               |
| <b>Cantidad transfusión<sup>α</sup></b> |                |                                  |                     |                    |               |
| • ≤ [10 Htes]                           | 57,82 ± 6,16   | 82,98                            | 63,32               | 47,99              | 0,6814        |
| • > [10 Htes]                           | 88,5 ± 20,62   | 68,75                            | 56,25               | 50                 |               |
| <b>Estancia postoperatoria</b>          |                |                                  |                     |                    |               |
| • ≤ 26 días                             | 116,02 ± 14,93 | 88,89                            | 68,95               | 53,2               | <b>0,0125</b> |
| • > 26 días                             | 51,91 ± 17,25  | 55,56                            | 38,89               | 38,89              |               |
| <b>Rechazo agudo</b>                    |                |                                  |                     |                    |               |
| • Sí                                    | 88,09 ± 16,83  | 84                               | 56                  | 46,67              | 0,5990        |
| • No                                    | 60,06 ± 6,99   | 76,32                            | 64,27               | 53,55              |               |
| <b>Morbilidad</b>                       |                |                                  |                     |                    |               |
| • Sí                                    | 84,77 ± 16,43  | 75                               | 57,04               | 47,86              | 0,3234        |
| • No                                    | 122,03 ± 23,13 | 83,25                            | 69,11               | 57,59              |               |
| <b>Inmunosupresión</b>                  |                |                                  |                     |                    |               |
| • Ciclosporina                          | 93,28 ± 14,03  | 85,37                            | 60,41               | 48,05              | 0,9238        |
| • FK                                    | 39,75 ± 5,57   | 65                               | 65                  | 65                 |               |

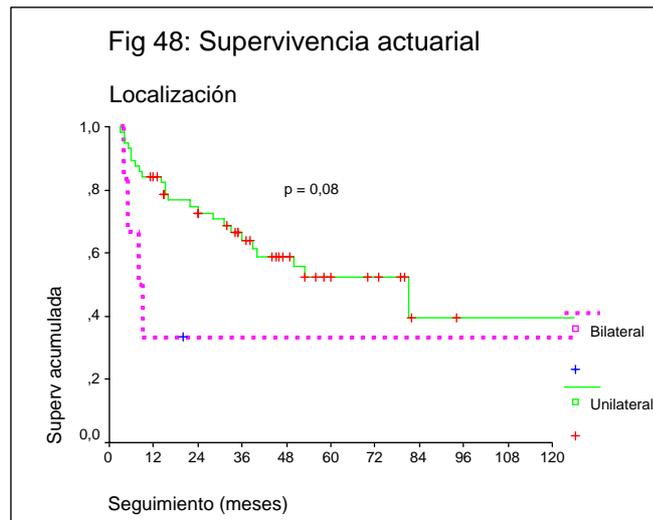
\*: Valor medio ± desviación standard medido en meses.  
 #: % de supervivencia actuarial Kaplan-Meier a 1,3 y 5 años.  
 $\chi$ : Test de log-rank.  
 $\alpha$ : Considerando sólo los pacientes que precisan transfusión.

### 2.2.3. Análisis de la supervivencia actuarial en función de las variables patológicas en los pacientes del grupo B.

Como queda reflejado en la tabla 27, los pacientes con un tumor incidental tienen una mayor supervivencia media ( $118,8 \pm 19$  meses IC95%: 81,5 - 156,2) que aquellos en los que el tumor era conocido previamente al trasplante ( $83,4 \pm 15,7$  meses IC95%: 52,7 - 114,2), con supervivencia actuarial a 5 años del 57,4 % y 45,6 % respectivamente; aunque sin diferencias significativas ( $p = 0,5$ ) (figura 47).

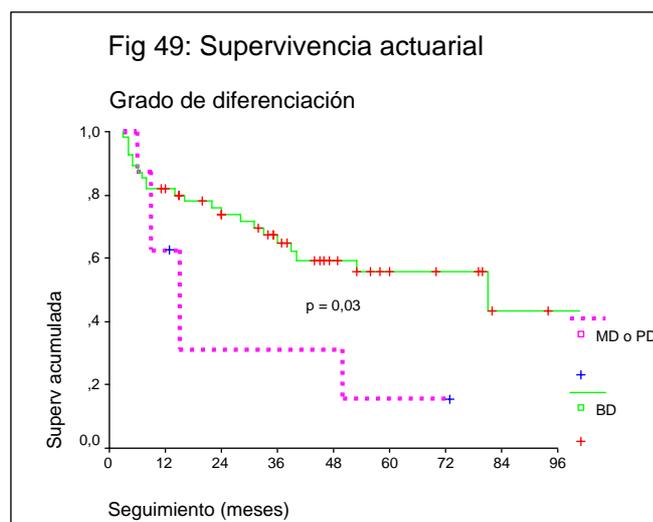


No encontramos diferencias en función de si el paciente tenía un solo nódulo o varios nódulos tumorales. Tampoco encontramos diferencias en función del número de nódulos o si comparamos los pacientes con más o menos de 3 nódulos. La afectación bilateral se asocia con una peor supervivencia media ( $60,3 \pm 31,1$  meses IC95%: 1 - 121,3) que la afectación unilateral ( $97,5 \pm 13,9$  meses IC95%: 70,3 - 124,8) pero sin diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,08$ ) (figura 48). Igualmente, si solo analizamos los pacientes con un CHC multinodular, aquellos con afectación bilateral tienen una peor supervivencia media ( $60,3 \pm 31,1$  meses IC95%: 1 - 121,3) que los que tienen afectación de un solo lóbulo hepático ( $95,4 \pm 22$  meses IC95%: 52,3 - 138,4) aunque sin alcanzar significación estadística ( $p = 0,3$ ).

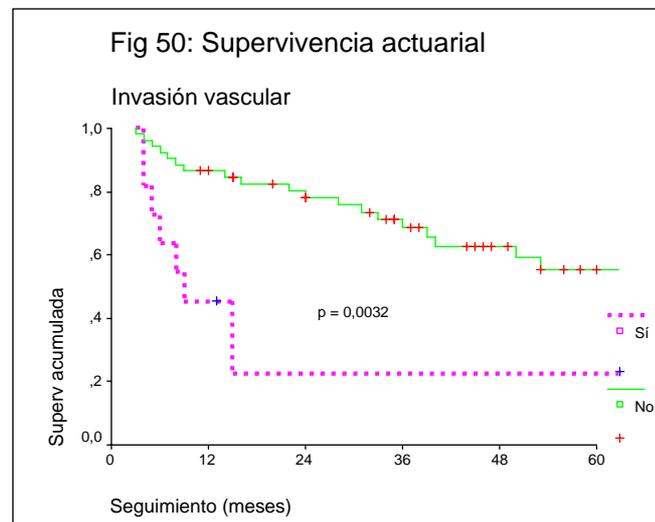


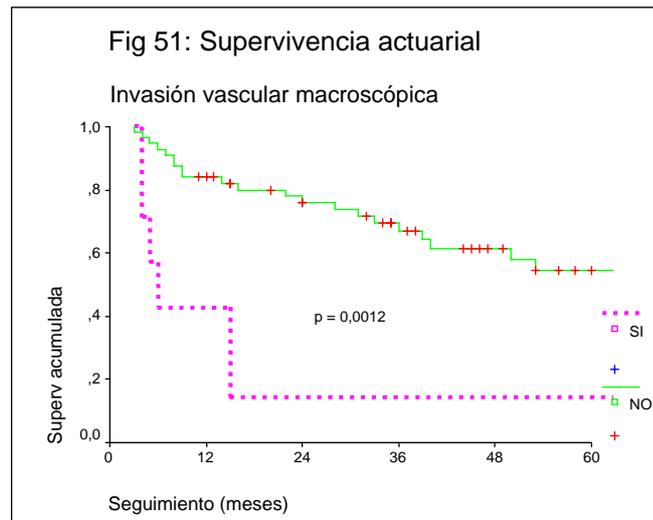
Observamos que no existen diferencias significativas en cuanto al tamaño del nódulo mayor cuando agrupamos a los pacientes estableciendo como punto de corte los 3 cm ni cuando establecemos como punto de corte los 5 cm.

Sí encontramos claras diferencias ( $p = 0,03$ ) en función del grado de diferenciación histológica; así, los pacientes con tumores bien diferenciados tienen una mayor supervivencia media ( $103,3 \pm 13,9$  meses IC95%: 76 - 130,6) que los pacientes con tumores moderada o pobremente diferenciados ( $26,9 \pm 9,3$  meses IC95%: 8,7 - 45,1), con supervivencia actuarial a 5 años del 55,86 % y 15,63 % respectivamente (figura 49).

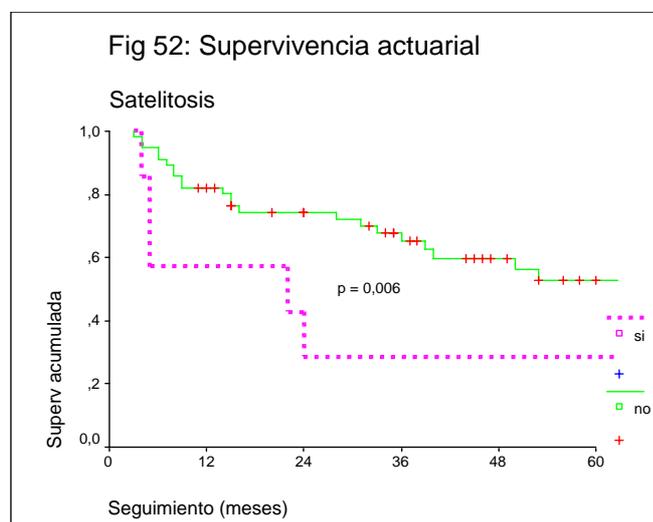


La presencia de invasión vascular también tiene una clara influencia ( $p = 0,0032$ ) en la supervivencia actuarial de forma que los pacientes que la presentan tienen una supervivencia media de  $28,1 \pm 11,6$  meses (IC95%: 5,4 - 50,7) frente a  $102,9 \pm 14,6$  meses (IC95%: 74,4 - 131,5) en los que no la presentan, con una supervivencia actuarial a 3 años del 22,73 % y 68,48 % respectivamente (figura 50). Si diferenciamos entre invasión vascular microscópica y macroscópica, de forma global la presencia de invasión vascular microscópica se asocia con una peor supervivencia media ( $40,7 \pm 16,1$  meses IC95%: 9,1 - 72,4) que su ausencia ( $96,1 \pm 13,3$  meses IC95%: 70,1 - 122,2), pero sin diferencias significativas ( $p = 0,5$ ). Sin embargo, la presencia de invasión vascular macroscópica (figura 51) sí se asocia con una significativa ( $p = 0,0012$ ) peor supervivencia media ( $20,4 \pm 11,5$  meses IC95%: 1 - 43) que su ausencia ( $101,3 \pm 14,2$  meses IC95%: 73,5 - 129,2), con supervivencia actuarial a 3 años del 14,29 % y 66,87 % respectivamente.



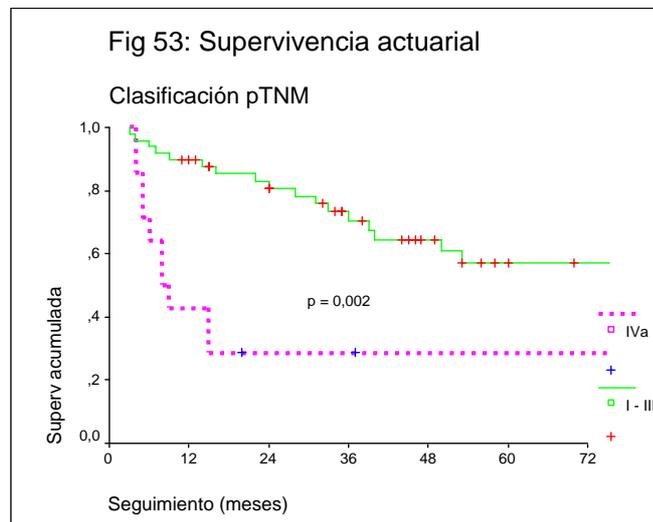


Al igual que sucede con la presencia de invasión vascular, la presencia de nódulos satélites (figura 52) se asocia con una peor supervivencia media ( $31,7 \pm 13,1$  meses IC95%: 6 - 57,4) que su ausencia ( $112,9 \pm 13$  meses IC95%: 87,3 - 138,4), con supervivencia actuarial a 3 años del 28,57 % y 65,26 % respectivamente; con diferencias significativas ( $p = 0,006$ ). No existen diferencias en función de la presencia o ausencia de cápsula tumoral.

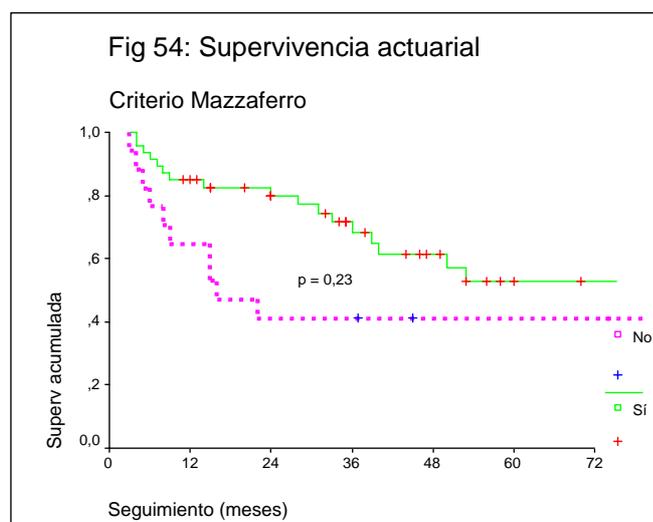


Podemos observar (figura 53) que tienen una peor supervivencia los pacientes con estadio pTNM IVa con una supervivencia media de  $53,6 \pm 19,4$  meses (IC95%: 15,7 - 91,6), cuando lo comparamos con el resto de estadios agrupados con una supervivencia media de  $103,6 \pm 15,4$  meses (IC95%: 73,4 - 133,8), con supervivencia

actuarial a 5 años del 28,57 % y 56,99 % respectivamente; alcanzando diferencias significativas ( $p = 0,002$ ). Sin embargo, no existen diferencias ( $p = 0,5$ ) si comparamos los estadios I, II, y III entre sí, aunque la supervivencia actuarial a 5 años es mayor en el estadio I (77,1 %) que en los estadios II (49,1 %) o III (61,3 %).



Por último, no existen diferencias significativas ( $p = 0,2$ ) si comparamos los pacientes que cumplen los criterios de Mazzaferro, con una supervivencia media de  $90,8 \pm 16,7$  meses (IC95%: 58,1 - 123,6), con los pacientes que no cumplen dichos criterios que presentan una supervivencia media de  $85,1 \pm 21,7$  meses (IC95%: 42,5 - 127,7), con supervivencia actuarial a 5 años del 52,64 % y 41,18 % respectivamente (figura 54).

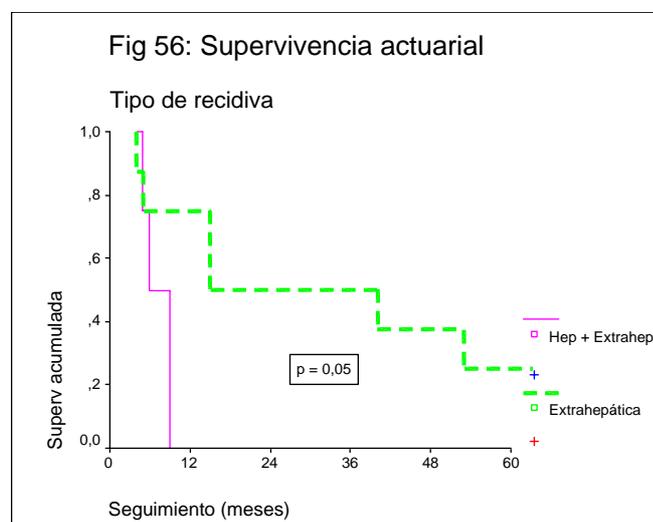
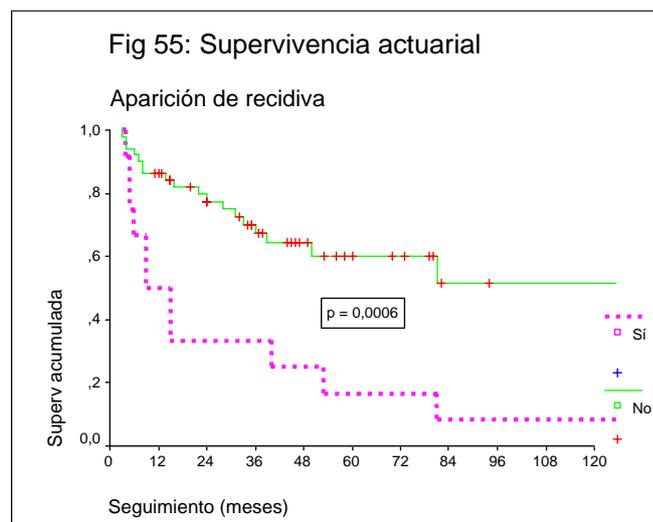


| <b>Tabla 27: Análisis de la supervivencia actuarial en función de las variables patológicas en los pacientes del grupo B.</b> |                       |                                       |                           |                          |                      |
|---|-----------------------|---------------------------------------|---------------------------|--------------------------|----------------------|
| <b>Variable</b>   | <b>Supervivencia*</b> | <b>1<sup>er</sup> año<sup>#</sup></b> | <b>3<sup>er</sup> año</b> | <b>5<sup>o</sup> año</b> | <b>p<sup>χ</sup></b> |
| <b>Hallazgo incidental</b>  |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • Sí  | 118,84 ± 19,04        | 78,26                                 | 63,21                     | 57,46                    | 0,4619               |
| • No  | 83,43 ± 15,69         | 80                                    | 59,79                     | 45,66                    |                      |
| <b>Número de nódulos</b>  |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • Solitario   | 98,49 ± 16,9          | 90                                    | 69,5                      | 55,54                    | 0,1450               |
| • Multinodular  | 86,89 ± 19,08         | 60,87                                 | 46,63                     | 40,8                     |                      |
| <b>Localización</b>   |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • Unilateral  | 97,54 ± 13,89         | 84,21                                 | 64,03                     | 52,37                    | 0,0818               |
| • Bilateral   | 60,33 ± 31,04         | 33,33                                 | 33,33                     | 33,33                    |                      |
| <b>Tamaño nódulo</b>  |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • ≤ 3 cm  | 55,07 ± 5,93          | 81,25                                 | 68,51                     | 55,33                    | 0,3562               |
| • > 3 cm  | 87,11 ± 15,68         | 77,42                                 | 54,27                     | 45,54                    |                      |
| <b>Grado de diferenciación</b>  |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • BD  | 103,31 ± 13,95        | 81,82                                 | 64,74                     | 55,86                    | 0,0311               |
| • MD o PD   | 26,91 ± 9,28          | 62,5                                  | 31,25                     | 15,63                    |                      |
| <b>Invasión vascular</b>  |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • Sí  | 28,05 ± 11,57         | 45,45                                 | 22,73                     | 22,73                    | 0,0032               |
| • No  | 102,96 ± 14,57        | 86,54                                 | 68,48                     | 55,39                    |                      |
| <b>Tipo de invasión vascular<sup>§</sup></b>  |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • Microscópica  | 40,75 ± 16,13         | 50                                    | 50                        | 50                       | 0,3344               |
| • Macroscópica  | 20,43 ± 11,48         | 42,86                                 | 14,29                     | 14,29                    |                      |
| <b>Invasión vascular macroscópica</b>   |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • Sí  | 20,43 ± 11,48         | 42,86                                 | 14,29                     | 14,29                    | 0,0012               |
| • No  | 101,35 ± 14,23        | 83,93                                 | 66,87                     | 54,68                    |                      |
| <b>Cápsula</b>  |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • Sí  | 95,25 ± 15,47         | 85,71                                 | 63,28                     | 51,79                    | 0,5434               |
| • No  | 101,06 ± 20,64        | 66,67                                 | 55,94                     | 48,95                    |                      |
| <b>Satelitosis</b>  |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • Sí  | 31,71 ± 13,1          | 57,14                                 | 28,57                     | 28,57                    | 0,006                |
| • No  | 112,88 ± 13,04        | 82,14                                 | 65,26                     | 52,78                    |                      |
| <b>Criterio Mazzaferro</b>  |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • Sí  | 90,85 ± 16,71         | 84,78                                 | 68,24                     | 52,64                    | 0,2344               |
| • No  | 85,12 ± 21,72         | 64,71                                 | 41,18                     | 41,18                    |                      |
| <b>Clasificación pTNM</b>   |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • I o II o III  | 103,6 ± 15,41         | 89,8                                  | 70,45                     | 56,99                    | 0,0019               |
| • IVa   | 53,64 ± 19,35         | 42,86                                 | 28,75                     | 28,57                    |                      |
| *: Valor medio ± desviación standard medido en meses  |                       |                                       |                           |                          |                      |
| #: % de supervivencia actuarial Kaplan-Meier a 1, 3 y 5 años.   |                       |                                       |                           |                          |                      |
| χ: Test de log-rank   |                       |                                       |                           |                          |                      |
| §: Considerando solo los pacientes que presentan invasión vascular.   |                       |                                       |                           |                          |                      |

#### 2.2.4. Análisis de la supervivencia actuarial en función de las variables de seguimiento en los pacientes del grupo B.

Como observamos en la tabla 28, los pacientes que no presentan recidiva de la enfermedad tumoral tienen claramente una significativa ( $p = 0,0006$ ) mayor supervivencia media ( $115,5 \pm 14,9$  meses IC95%: 86,2 - 144,8) que los pacientes que sí

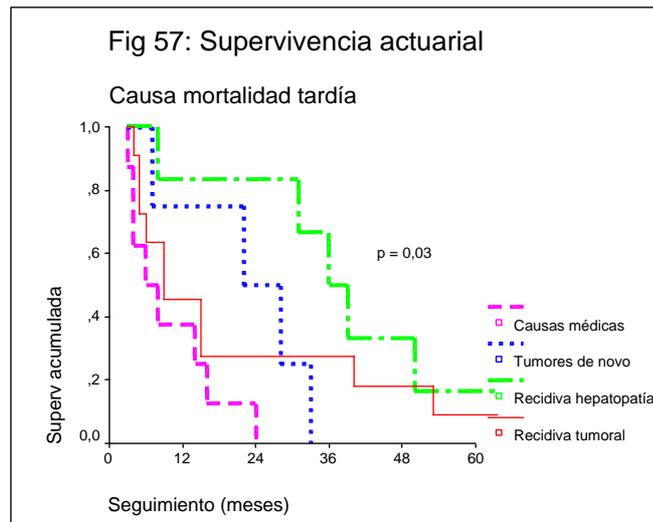
la presentan ( $34,2 \pm 13,4$  meses IC95%: 7,9 - 60,4), con una supervivencia actuarial a 5 años del 60,19 % y 16,67 % respectivamente (figura 55). Comprobamos cómo la presencia de recidiva hepática y extrahepática se asocia a una peor supervivencia media ( $7,3 \pm 1$  meses IC95%: 5,2 - 9,3), no sobreviviendo ningún enfermo al año, que la presencia de recidiva extrahepática exclusivamente ( $47,6 \pm 18,3$  meses IC95%: 11,7 - 83,6), con diferencias significativas ( $p = 0,05$ ) (figura 56). Igualmente, podemos observar cómo los pacientes a los que se les oferta un tratamiento potencialmente curativo de su recidiva tienen una significativa ( $p=0,02$ ) mayor supervivencia media ( $124,5 \pm 30,8$  meses IC95%: 64,2 - 184,8) que aquellos que no son tratados ( $16,1 \pm 5,3$  meses IC95%: 5,7 - 26,5).



Los pacientes en los que la recidiva aparece durante el primer año desde el trasplante tienen una peor supervivencia (16,6 - 8,2 meses IC95%: 0,5 - 32,6) que aquellos en los que la recidiva aparece más tardíamente ( $87 \pm 33,2$  meses IC95%: 21,9 - 152,1), con diferencias casi significativas ( $p = 0,06$ ).

| <b>Tabla 28: Análisis de la supervivencia actuarial en función de las variables del seguimiento de los pacientes del grupo B..</b>   |                        |                                       |                           |                          |                      |
|--|------------------------|---------------------------------------|---------------------------|--------------------------|----------------------|
| <b>Variable</b>  | <b>Supervivencia *</b> | <b>1<sup>er</sup> año<sup>#</sup></b> | <b>3<sup>er</sup> año</b> | <b>5<sup>o</sup> año</b> | <b>p<sup>χ</sup></b> |
| <b>Recidiva tumoral</b>  |                        |                                       |                           |                          |                      |
| • Sí   | 34,17 ± 13,41          | 50                                    | 33,33                     | 16,67                    | <b>0,0006</b>        |
| • No   | 115,48 ± 14,95         | 86,27                                 | 67,26                     | 60,19                    |                      |
| <b>Lugar de recidiva<sup>&amp;</sup></b>   |                        |                                       |                           |                          |                      |
| • Extrahepática  | 47,63 ± 18,35          | 75                                    | 50                        | 25                       | <b>0,0528</b>        |
| • Mixta  | 7,25 ± 1,03            | 0                                     | 0                         | 0                        |                      |
| <b>Tiempo hasta recidiva<sup>&amp;</sup></b>   |                        |                                       |                           |                          |                      |
| • ≤ 1 año  | 16,56 ± 8,17           | 33,33                                 | 11,11                     | 11,11                    | <b>0,0611</b>        |
| • > 1 año  | 87 ± 33,21             | 100                                   | 100                       | 33,33                    |                      |
| <b>Tratamiento recidiva<sup>&amp;</sup></b>  |                        |                                       |                           |                          |                      |
| • Sí   | 124,5 ± 30,76          | 100                                   | 100                       | 100                      | <b>0,0189</b>        |
| • No   | 16,1 ± 5,3             | 40                                    | 20                        | 10                       |                      |
| <b>Causa muerte tardía</b>   |                        |                                       |                           |                          |                      |
| • Recidiva   | 22 ± 7,6               | 45,45                                 | 27,27                     | 9,09                     | <b>0,0317</b>        |
| • Enfermedad hepática  | 40,83 ± 9,83           | 100                                   | 50                        | 16,67                    |                      |
| • Causas médicas   | 9,88 ± 2,64            | 37,5                                  | 0                         | 0                        |                      |
| • Otros tumores  | 22,5 ± 5,63            | 75                                    | 0                         | 0                        |                      |
| *: Valor medio ± desviación standard medido en meses.<br>#: % de supervivencia actuarial Kaplan-Meier a 1, 3 y 5 años.<br>χ: Test de log-rank.<br>&: Considerando solo los pacientes que presentan recidiva tumoral. |                        |                                       |                           |                          |                      |

Finalmente, también se obtienen diferencias significativas ( $p = 0,03$ ) cuando comparamos la supervivencia en función de la causa de mortalidad tardía (figura 57), con una peor supervivencia para los pacientes que fallecen por causas médicas ( $9,9 \pm 2,6$  meses IC95%: 4,7 - 15), que los que lo hacen por recidiva tumoral ( $22 \pm 7,6$  meses IC95%: 7,1 - 36,9), desarrollo de otros tumores ( $22,5 \pm 5,6$  meses IC95%: 11,5 - 33,5) o recidiva de la hepatopatía de base ( $40,8 \pm 9,8$  meses IC95%: 21,6 - 60,1).



2.2.5. *Análisis multivariante (regresión de Cox) de la supervivencia actuarial en los pacientes del grupo B.*

Introduciendo las variables que resultaron tener una influencia significativa en la supervivencia actuarial en el análisis univariante presentado hasta ahora en un modelo de regresión de Cox podemos observar que mantienen su significación estadística las variables patológicas como localización bilateral ( $p = 0,03$ ) con un HR de 3,34 (1,10 – 10,13), la presencia de invasión vascular macroscópica ( $p = 0,01$ ) con un HR de 3,78 (1,36 – 10,47) y la presencia de satelitosis ( $p = 0,002$ ) con un HR de 4,21 (1,68 – 10,53). Sin alcanzar la significación estadística pero sí con una fuerte asociación ( $p = 0,09$ ) encontramos los grados moderada y pobremente diferenciados con un HR de 2,38 (0,84 – 6,69). El resto de variables no han mostrado resultados significativos en el análisis multivariante.

### 2.3. Análisis de los factores de riesgo de recidiva tumoral en los pacientes del grupo B.

#### *2.3.1. Análisis de la incidencia de recidiva tumoral en función de las variables epidemiológicas y funcionales preoperatorias en los pacientes del grupo B.*

Como podemos ver en la tabla 29, no encontramos diferencias significativas en la incidencia de recidiva tumoral en cuanto al sexo o la edad de los pacientes.

Los pacientes con serología positiva para VHC tienen una mayor incidencia de recidiva (24,4 %) que aquellos que no presentan dicha serología (9,1 %); también observamos que los pacientes con serología positiva para el VHB tienen una alta incidencia de recidiva (40 %), frente a los que tienen serología negativa (17,2 %), pero sin alcanzar la significación estadística en ninguno de los casos. Si comparamos los pacientes que presentan una hepatopatía vírica, frente a aquellos con otra etiología, podemos comprobar que los primeros tienen una mayor incidencia de recidiva (25 %) que los segundos (5,3 %), con una fuerte asociación estadística ( $p = 0,06$ ). La coinfección por VHB y VHC se asocia con una incidencia de recidiva del 50 %. Por último, la asociación de infección vírica y alcohol se asocia con una mayor incidencia de recidiva tumoral (28,6 %) que en los pacientes en los que el alcohol es el único agente etiológico (7,1 %), aunque sin diferencias significativas.

Aunque existe una mayor incidencia de recidiva en los pacientes con estadio C de Child (21,7 %), que en los B (17,9 %) o en los A (16,7 %), no existen diferencias significativas. Tampoco tiene influencia el estadio Okuda ni la presencia o ausencia de ascitis.

Los niveles de AFP sí muestran una influencia en la incidencia de recidiva. Así, si comparamos los pacientes con niveles iguales o inferiores a 10 ng/ml frente a aquellos que tienen niveles mayores de esta cifra, comprobamos que los primeros tienen una incidencia de recidiva del 4,5 % frente a un 24,1 % de los segundos, aunque sin diferencias significativas ( $p = 0,057$ ); sin embargo, si establecemos como punto de corte el valor de 200 ng/ml, comprobamos que los pacientes con valores iguales o inferiores a 200 ng/ml tienen una incidencia de recidiva del 11,4 % frente a un 42,9 % de los pacientes con cifras superiores a 200 ng/ml, alcanzando significación estadística ( $p = 0,033$ ), con un riesgo relativo (RR) de 5,85 (1,004 – 34,1).

La incidencia de recidiva tumoral es similar ( $p = 0,76$ ) entre los pacientes a los que se les practica una QETA preoperatoria (16,7 %) que en los pacientes a los que no se les realiza (20 %). Si excluimos los pacientes con tumores incidentales, observamos una incidencia de recidiva tumoral del 16,7 % entre los pacientes en los que se realiza QETA preoperatoriamente frente a un 36,4 % en los que no se realiza, aunque sin diferencias significativas ( $p = 0,16$ ).

**Tabla 29: Análisis de la incidencia de recidiva tumoral en función de las variables epidemiológicas y funcionales preoperatorias en los pacientes del grupo A.**

| Variable                                | Recidiva* (%) | p <sup>z</sup> |
|---|---------------|----------------|
| Sexo                                    |               |                |
| • Hombre                                | 20            | 0,706          |
| • Mujer                                 | 15,4          |                |
| Edad                                    |               |                |
| • ≤ 55 años                             | 21,4          | 0,667          |
| • > 55 años                             | 17,1          |                |
| Etiología vírica                        |               |                |
| • Sí                                    | 25            | 0,067          |
| • No                                    | 5,3           |                |
| Agente viral implicado <sup>&amp;</sup> |               |                |
| • VHB                                   | 33,3          | 0,652          |
| • VHC                                   | 23,1          |                |
| • VHB + VHC                             | 50            |                |
| Serología VHC                           |               |                |
| • Positiva                              | 24,4          | 0,140          |
| • Negativa                              | 9,1           |                |

|   |      |              |
|---|------|--------------|
| Serología VHB   |      |              |
| • Positiva  | 40   | 0,214        |
| • Negativa  | 17,2 |              |
| Etiología alcohólica  |      |              |
| • Sí  | 14,3 | 0,496        |
| • No  | 21,4 |              |
| Participación del alcohol <sup>α</sup>  |      |              |
| • Sólo  | 7,1  | 0,186        |
| • En asociación a virus   | 28,6 |              |
| Clasificación Child-Pugh  |      |              |
| • A   | 16,7 | 0,815        |
| • B o C   | 19,6 |              |
| Estadio Okuda   |      |              |
| • I   | 18,2 | 0,993        |
| • II  | 18,9 |              |
| • III   | 20   |              |
| Ascitis   |      |              |
| • Sí  | 15,4 | 0,270        |
| • No  | 27,8 |              |
| AFP preoperatoria   |      |              |
| • ≤10 ng/ml (normal)  | 4,5  | 0,057        |
| • > 10 ng/ml  | 24,1 |              |
| AFP preoperatoria   |      |              |
| • ≤ 200 ng/ml   | 11,4 | <b>0,033</b> |
| • > 200 ng/ml   | 42,9 |              |
| QETA preoperatoria  |      |              |
| • Sí  | 16,7 | 0,761        |
| • No  | 20   |              |
| *: Incidencia de recidiva (nº pacientes con recidiva respecto del nº de pacientes que cumplen la variable correspondiente.<br>$\chi$ : Test de Pearson Chi-cuadrado.<br>&: Considerando sólo los pacientes con etiología vírica.<br>$\alpha$ : Considerando sólo los pacientes en los que participa el alcohol en su etiología. |      |              |

2.3.2. *Análisis de la incidencia de recidiva en función de las variables operatorias y postoperatorias en los pacientes del grupo B.*

Podemos observar en la tabla 30 que los pacientes que requieren transfusión de concentrado de hematíes durante el acto quirúrgico presentan el doble de incidencia de recidiva (20,8 %) que los que no la precisan (10 %); aunque no se alcanza la significación estadística ( $p = 0,42$ ). Tampoco existen diferencias significativas en virtud de la cantidad de hematíes necesarios.

Los pacientes que tienen una estancia postoperatoria prolongada (mayor de 26 días) tienen una mayor incidencia de recidiva tumoral (27,8 %) que los que tienen una estancia de no más de 26 días (15,6 %), pero sin diferencias significativas ( $p = 0,26$ ).

Tampoco observamos diferencias significativas en función de la presencia o no de morbilidad postoperatoria, ni en función de la presencia o no de rechazo agudo en el postoperatorio, o del tipo de inmunosupresión empleado (tacrolimus o ciclosporina).

| <b>Tabla 30: Análisis de la incidencia de recidiva tumoral en función de las variables operatorias y postoperatorias en los pacientes del grupo B.</b>  |                      |                              |
|---|----------------------|------------------------------|
| <b>Variable</b>   | <b>Recidiva* (%)</b> | <b><math>p^{\chi}</math></b> |
| <b>Transfusión [Htes]</b>   |                      |                              |
| • Sí  | 20,8                 | 0,427                        |
| • No  | 10                   |                              |
| <b>Cantidad transfusión<sup>α</sup></b>   |                      |                              |
| • ≤ [10 Htes]   | 18,9                 | 0,616                        |
| • > [10 Htes]   | 25                   |                              |
| <b>Estancia postoperatoria</b>  |                      |                              |
| • ≤ 26 días   | 15,6                 | 0,264                        |
| • > 26 días   | 27,8                 |                              |
| <b>Rechazo agudo</b>  |                      |                              |
| • Sí  | 20                   | 0,876                        |
| • No  | 18,4                 |                              |
| <b>Morbilidad</b>   |                      |                              |
| • Sí  | 22,2                 | 0,701                        |
| • No  | 17,6                 |                              |
| <b>Inmunosupresión</b>  |                      |                              |
| • Ciclosporina  | 19,5                 | 0,964                        |
| • FK  | 20                   |                              |
| *: Incidencia de recidiva tumoral (nº de pacientes con recidiva respecto del nº de pacientes que cumplen esa variable).<br>$\chi$ : Test de Pearson Chi-cuadrado.<br>$\alpha$ : Considerando sólo los pacientes que necesitan transfusión de Concentrado de hematíes durante la intervención. |                      |                              |

### 2.3.3. Análisis de la incidencia de recidiva tumoral en función de las variables patológicas en los pacientes del grupo B.

Como se demuestra en la tabla 31, las características histológicas del tumor tienen una clara influencia en la incidencia de recidiva tumoral.

En primer lugar, los pacientes con un tumor incidental tienen muy baja incidencia de recidiva (4,3 %) frente a los pacientes en los que el tumor es la causa que

motiva el trasplante (27,5 %) , con diferencias claramente significativas ( $p = 0,024$ ), con un RR de 0,12 (0,01 – 0,99).

Existe, igualmente una clara relación entre la presencia de recidiva tumoral y el número de nódulos tumorales, así como con el tamaño de los mismos. De tal forma que, los pacientes con un tumor solitario tienen una incidencia de recidiva del 12,5 %, los pacientes con 2-3 nódulos del 18,8 % y los pacientes con más de 3 nódulos de 57,1 %, con diferencias significativas ( $p = 0,021$ ). Por lo tanto, el número de 3 nódulos es el que marca la diferencia en la incidencia de recidiva, ya que los pacientes con 3 o menos nódulos tienen una incidencia de recidiva de 14,3 % frente al 57,1 % de los pacientes con más de 3 nódulos ( $p = 0,006$ ) con un RR de 8 (1,5 – 42,65).

Los pacientes con un tumor menor de 3 cm tienen una incidencia de recidiva del 9,4 % frente a un 22,7 % en los pacientes con un tumor entre 3-5 cm y un 44,4 % en los pacientes con un tumor mayor de 5 cm ( $p = 0,05$ ). Así, si establecemos como punto de corte el tamaño de 3 cm, observamos que la incidencia de recidiva entre los pacientes con un tumor de no más de 3 cm es del 9,4 % frente a un 29 % en los pacientes con tumores mayores de 3 cm ( $p = 0,047$ ), con un RR de 3,95 (0,95 – 16,34). Igualmente, si en lugar de 3 cm establecemos como corte los 5 cm, los pacientes con un nódulo de no más de 5 cm tienen una incidencia de recidiva de 14,8 % frente a un 44,4 % de los pacientes con un nódulo mayor de 5 cm ( $p = 0,036$ ), con un RR de 4,6 (1,01 – 20,9).

La presencia de un tumor bilateral se asocia también con una mayor incidencia de recidiva tumoral (66,7 %), que los tumores unilaterales (14 %), con diferencias significativas ( $p = 0,002$ ), y un RR de 12,25 (1,91 – 78,27).

En cuanto al grado de diferenciación tumoral, los pacientes con un tumor bien diferenciado tienen una incidencia de recidiva del 12,7 % frente al 60 % de los pacientes con un tumor moderadamente diferenciado o el 66 % de los pacientes con un tumor

pobremente diferenciado, igualmente con diferencias significativas ( $p = 0,004$ ), con un RR de 11,42 (2,22 – 58,7).

Otro factor patológico que tiene una clara influencia en la incidencia de recidiva tumoral es la presencia de invasión vascular, independientemente del tipo, de forma que los pacientes que presentan dicha invasión vascular tienen una recidiva del 54,5 % frente a un 11,5 % en los que no la presentan ( $p = 0,001$ ), con un RR de 9,2 (2,13 – 39,62). Por sí sola, la presencia de invasión vascular microscópica no parece asociarse con una mayor incidencia de recidiva, sin embargo si comparamos los pacientes que tienen invasión vascular macroscópica frente a los que no la tienen podemos observar que los primeros tienen una incidencia de recidiva del 71,4 % frente a un 12,5 % de los últimos, con diferencias claramente significativas ( $p = 0,0001$ ) y un RR de 17,5 (2,83 – 108,12).

La presencia de satelitosis también se asocia con una mayor incidencia de recidiva tumoral (42,9 % ) que su ausencia (12,6%), aunque sin alcanzar la significación estadística ( $p = 0,089$ ), con un RR de 3,91 (0,74 – 20,56). Sí existen diferencias significativas en cuanto a la presencia o ausencia de cápsula tumoral, así los pacientes con tumores encapsulados tienen una incidencia de recidiva del 11,9 % frente a un 33,3 % de los pacientes sin cápsula ( $p = 0,041$ ), con un RR de 0,27 (0,07 – 0,99).

Agrupando todas estas variables patológicas encontramos que el estadio IVa de la clasificación pTNM de la UICC tiene una mayor incidencia de recidiva tumoral (57,1 %) que el resto de estadios agrupados (8,2 %) con significación estadística ( $p = 0,0001$ ), con un RR de 15 (3,44 – 65,35). No encontramos diferencias entre los estadios intermedios.

| <i>Tabla 31: Análisis de la incidencia de recidiva tumoral en función de las variables patológicas en los pacientes del grupo B.</i> |                 |                      |
|--|-----------------|----------------------|
| <b>Variable</b>  | <b>Recidiva</b> | <b>p<sup>z</sup></b> |
| <b>Hallazgo incidental</b>   |                 |                      |
| • Sí   | 4,3             | <b>0,024</b>         |
| • No   | 27,5            |                      |
| <b>Número de nódulos</b>   |                 |                      |
| • Solitario  | 12,5            | <b>0,081</b>         |
| • Multinodular   | 30,4            |                      |
| <b>Número de nódulos</b>   |                 |                      |
| • ≤ 3 nódulos  | 14,3            | <b>0,006</b>         |
| • > 3 nódulos  | 57,1            |                      |
| <b>Número de nódulos<sup>&amp;</sup></b>   |                 |                      |
| • 2-3 nódulos  | 18,8            | <b>0,066</b>         |
| • > 3 nódulos  | 57,1            |                      |
| <b>Localización</b>  |                 |                      |
| • Unilateral   | 14              | <b>0,02</b>          |
| • Bilateral  | 66,7            |                      |
| <b>Tamaño nódulo</b>   |                 |                      |
| • < 3cm  | 9,4             | <b>0,052</b>         |
| • 3 – 5 cm   | 22,7            |                      |
| • > 5 cm   | 44,4            |                      |
| <b>Tamaño nódulo</b>   |                 |                      |
| • ≤ 3 cm   | 9,4             | <b>0,047</b>         |
| • > 3 cm   | 29              |                      |
| <b>Tamaño nódulo</b>   |                 |                      |
| • ≤ 5 cm   | 14,8            | <b>0,036</b>         |
| • > 5cm  | 44,4            |                      |
| <b>Grado de diferenciación</b>   |                 |                      |
| • BD   | 12,7            | <b>0,001</b>         |
| • MD o PD  | 62,5            |                      |
| <b>Invasión vascular</b>   |                 |                      |
| • Sí   | 54,5            | <b>0,001</b>         |
| • No   | 11,5            |                      |
| <b>Tipo de invasión vascular<sup>#</sup></b>   |                 |                      |
| • Microscópica   | 25              | 0,137                |
| • Macroscópica   | 71,4            |                      |
| <b>Invasión vascular macroscópica</b>  |                 |                      |
| • Sí   | 71,4            | <b>0,0001</b>        |
| • No   | 17,5            |                      |
| <b>Invasión vascular microscópica</b>  |                 |                      |
| • Sí   | 25              | 0,754                |
| • No   | 18,6            |                      |
| <b>Cápsula</b>   |                 |                      |
| • Sí   | 11,9            | <b>0,041</b>         |
| • No   | 33,3            |                      |
| <b>Satelitosis</b>   |                 |                      |
| • Sí   | 16,1            | <b>0,089</b>         |
| • No   | 42,9            |                      |
| <b>Clasificación pTNM</b>  |                 |                      |
| • I o II o III   | 8,2             | <b>0,001</b>         |
| • IVa  | 57,1            |                      |
| <b>Criterio de Mazzaferro</b>  |                 |                      |
| • Sí   | 10,9            | <b>0,007</b>         |
| • No   | 41,2            |                      |

\*: Incidencia de recidiva tumoral (nº pacientes con recidiva respecto al nº de pacientes que cumplen dicha variable).  
 $\chi$ : Test de Pearson Chi-cuadrado.  
 &: Considerando sólo los pacientes con múltiples nódulos.  
 #: Considerando sólo los pacientes con invasión vascular.

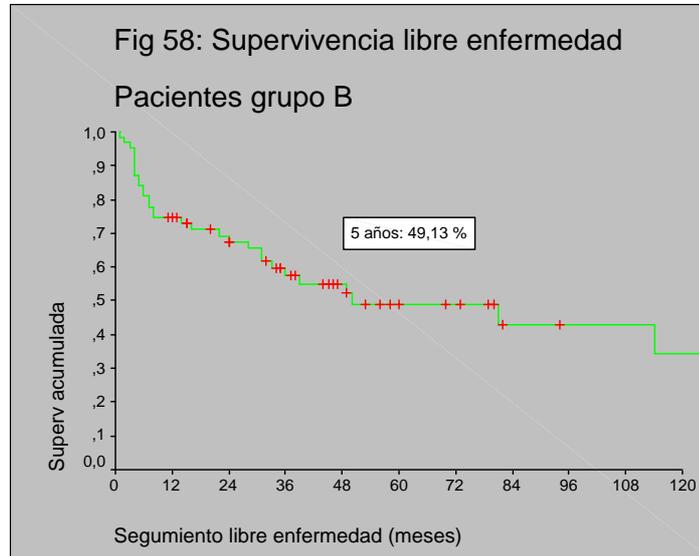
Por último, si agrupamos a los pacientes en aquellos que cumplen los criterios de selección de Mazzaferro y los que no los cumplen podemos comprobar una incidencia de recidiva tumoral del 10,9 % en los primeros frente a un 41,2 % en los que no los cumplen, con diferencias claramente significativas ( $p = 0,007$ ) y un RR de 5,7 (1,5 – 21,91).

#### 2.3.4. *Análisis multivariante (regresión logística) de factores de riesgo de recidiva tumoral en los pacientes del grupo B.*

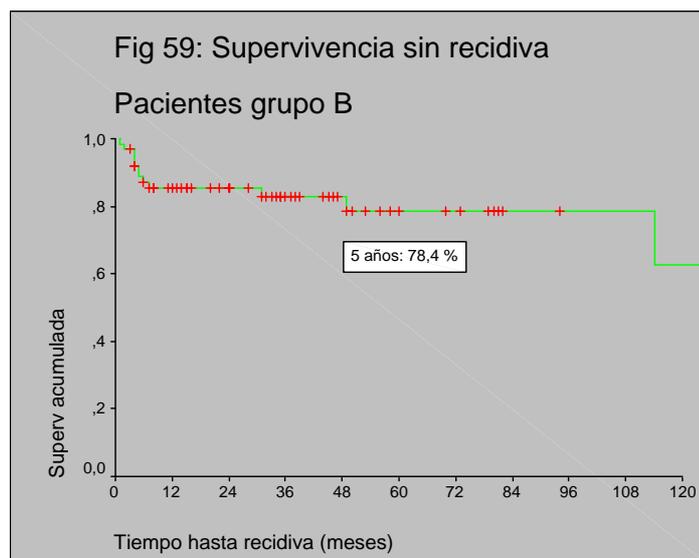
Introduciendo en un modelo de regresión logística aquellas variables que habían mostrado una influencia significativa en la incidencia de recidiva tumoral en el análisis univariante presentado anteriormente, son factores de riesgo de recidiva tumoral la afectación bilateral ( $p = 0,005$ ) con una OR de 38,64 (2,87 – 518,88), la presencia de invasión vascular macroscópica ( $p = 0,015$ ) con una OR de 71,13 (2,28 – 999,9) y un grado de diferenciación histológica moderado o pobre ( $p = 0,029$ ) con una OR de 9,28 (1,25 – 68,93). Con una fuerte asociación estadística ( $p = 0,062$ ), aunque sin alcanzar la significación estadística, una serología negativa para el VHC se asocia con una menor incidencia de recidiva tumoral con una OR de 0,05 (0,002 – 1,16).

#### 2.4. Análisis de la SLE y de los factores que la condicionan en los pacientes del grupo B.

Con un seguimiento medio libre de enfermedad de  $41,84 \pm 44,56$  meses (1 – 193), la supervivencia actuarial libre de enfermedad a 1, 3 y 5 años es de 74,6 %, 57,5 % y 49,13 % respectivamente (figura 58).



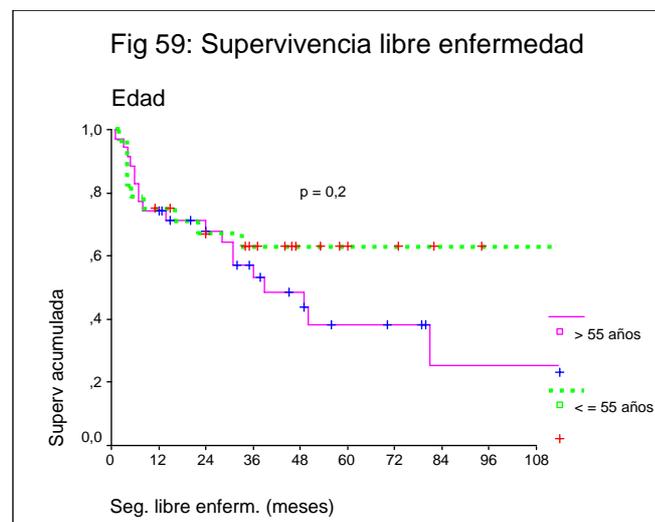
Si excluimos las muertes ocurridas por causas que no están relacionadas con la recidiva tumoral, para analizar más directamente el impacto de esta opción terapéutica sobre la biología tumoral, obtenemos una supervivencia actuarial sin recidiva a 1, 3 y 5 años del 85,26 %, 82,75 % y 78,4 % respectivamente (figura 59).

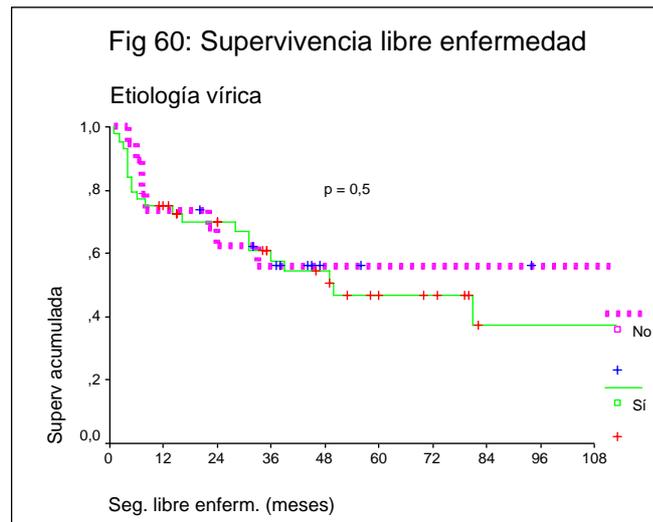


2.4.1. *Análisis de la SLE en función de las variables epidemiológicas y funcionales preoperatorias en los pacientes del grupo B.*

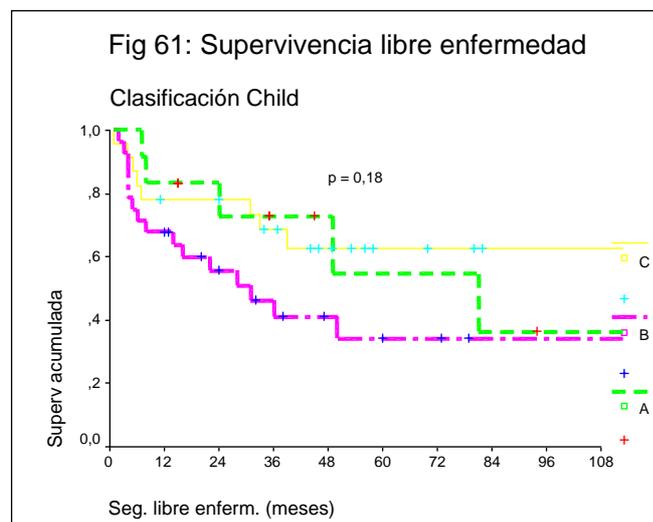
Aunque no existen diferencias significativas ( $p = 0,2$ ), los pacientes mayores de 55 años tienen una SLE media inferior ( $73,7 \pm 17,3$  meses IC95%: 39,8 - 107,5) a los pacientes menores de 55 años ( $108,8 \pm 19,9$  meses IC95%: 69,8 - 147,9), con SLE a 5 años del 38,27 % y 62,91 % respectivamente (figura 59). Igualmente, como observamos en la tabla 32, el sexo femenino se asocia a una mayor SLE que el sexo masculino, aunque sin diferencias significativas ( $p = 0,6$ ).

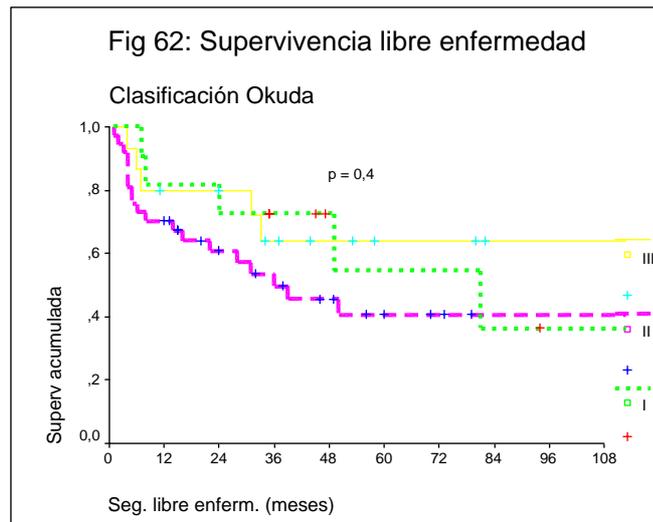
Los pacientes con etiología vírica tienen una SLE media inferior ( $80,7 \pm 15,4$  meses IC95%: 50,5 - 110,8) que los pacientes en los que no hay participación viral ( $114,6 \pm 20,9$  meses IC95%: 73,6 - 155,7), con SLE a 5 años del 46,7 % y 56,1 % respectivamente (figura 60); aunque, sin alcanzar significación estadística ( $p = 0,5$ ). Tampoco encontramos diferencias en función del virus implicado, aunque la presencia de serología positiva para el VHB se asocia con una mala SLE ( $27,8 \pm 12$  meses IC95%: 4,3 - 51,3). La presencia del alcohol como agente etiológico, en solitario o asociado a infección vírica, no se asocia con una peor SLE.



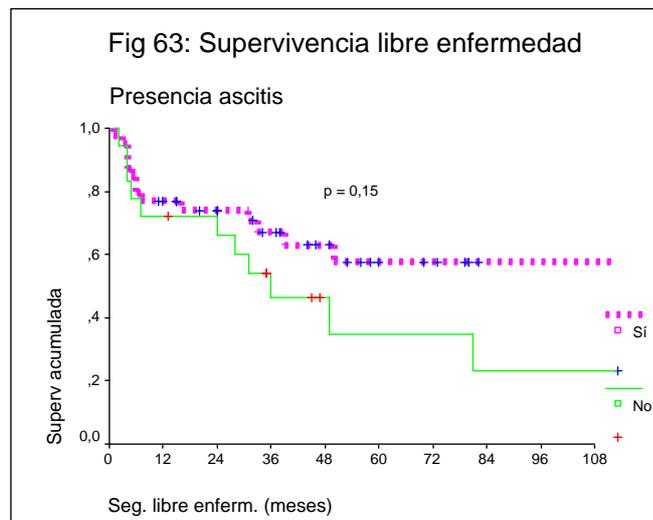


Aunque no se obtienen diferencias estadísticamente significativas, observamos que los pacientes con estadio C de la clasificación de Child tienen una mayor SLE media ( $127,5 \pm 18,6$  meses IC95%: 91,1 - 163,9) que los pacientes con estadio B ( $77,8 \pm 18$  meses IC95%: 42,5 - 113,1) o estadio A ( $69 \pm 15,5$  meses IC95%: 38,6 - 99,4), con SLE a 5 años del 62,7 %, 54,6 % y 34,2 % respectivamente (figura 61). Tampoco existen diferencias significativas en función de la clasificación de Okuda (figura 62), aunque los pacientes con estadio III tienen mayor SLE ( $129,1 \pm 22,7$  meses IC95%: 84,6 - 173,7), que los pacientes con estadio II ( $88,8 \pm 16,1$  meses IC95%: 57,3 - 120,3) o estadio I ( $68,6 \pm 15,6$  meses IC95%: 38 - 99,2).





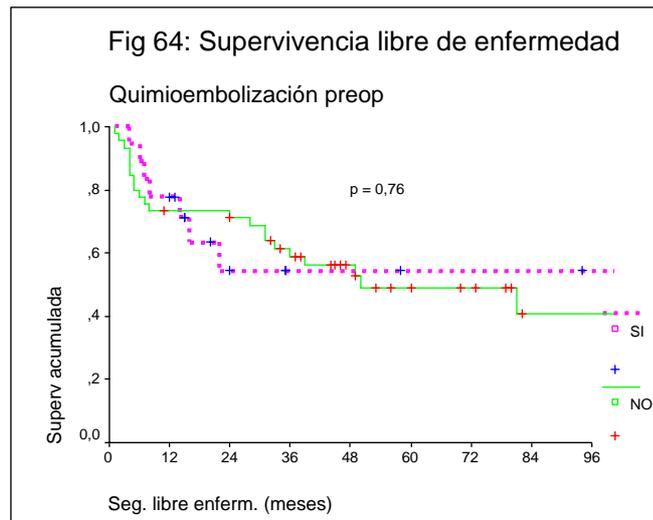
Igualmente, los pacientes con ascitis tienen una mejor SLE media ( $118,6 \pm 15,6$  meses IC95%: 88,1 - 149,2) que los pacientes sin ascitis ( $68,9 \pm 20,6$  meses IC95%: 28,5 - 109,3), con SLE a 5 años del 57,6 % y 34,8 % respectivamente (figura 63); pero, sin diferencias significativas ( $p = 0,1$ ).



Tampoco existen diferencias en función del nivel de AFP sérica preoperatoria, aunque los pacientes con niveles superiores a 200 ng/ml tienen peor SLE media ( $58,5 \pm 20,9$  meses IC95%: 17,6 - 99,4), que los pacientes con niveles inferiores a 200 ng/ml ( $103,5 \pm 18,1$  meses IC95%: 68 - 139,1). Por último, como observamos en la figura 64, no existen diferencias en función de si se realiza o no QETA preoperatoriamente.

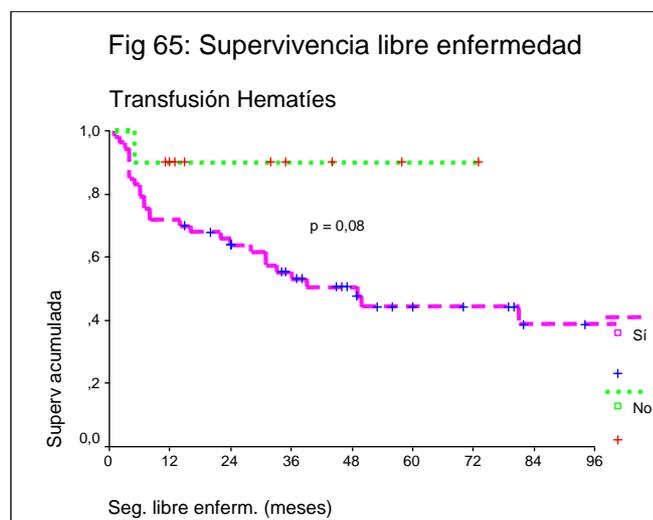
| <b>Tabla 32: Análisis de la supervivencia libre de enfermedad en función de las variables epidemiológicas y funcionales preoperatorias en el grupoB.</b> |                       |                                       |                           |                          |                      |
|--|-----------------------|---------------------------------------|---------------------------|--------------------------|----------------------|
| <b>Variable</b>  | <b>Supervivencia*</b> | <b>1<sup>er</sup> año<sup>#</sup></b> | <b>3<sup>er</sup> año</b> | <b>5<sup>o</sup> año</b> | <b>p<sup>χ</sup></b> |
| <b>Sexo</b>  |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • <b>Hombre</b>  | 84,74 ± 14,39         | 74                                    | 57,12                     | 46,9                     | 0,6196               |
| • <b>Mujer</b>   | 119,59 ± 25,65        | 76,92                                 | 59,34                     | 59,34                    |                      |
| <b>Edad</b>  |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • <b>≤ 55 años</b>   | 108,84 ± 19,91        | 75                                    | 62,91                     | 62,91                    | 0,2709               |
| • <b>&gt; 55 años</b>  | 73,68 ± 17,26         | 74,29                                 | 53,02                     | 38,27                    |                      |
| <b>Etiología vírica</b>  |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • <b>Sí</b>  | 80,67 ± 15,38         | 75                                    | 57,69                     | 46,78                    | 0,3377               |
| • <b>No</b>  | 114,65 ± 20,95        | 73,68                                 | 56,11                     | 56,11                    |                      |
| <b>Agente viral implicado<sup>&amp;</sup></b>  |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • <b>VHB</b>   | 26 ± 14,27            | 66,67                                 | 33,33                     | 33,33                    | 0,6608               |
| • <b>VHC</b>   | 82,23 ± 15,96         | 76,92                                 | 59,97                     | 46,97                    |                      |
| • <b>VHB + VHC</b>   | 27 ± 18,38            | 50                                    | 50                        | 50                       |                      |
| <b>Serología VHC</b>   |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • <b>Positiva</b>  | 82,43 ± 15,83         | 75,61                                 | 59,67                     | 47,62                    | 0,8127               |
| • <b>Negativa</b>  | 108,8 ± 19,58         | 72,73                                 | 53,13                     | 53,13                    |                      |
| <b>Serología VHB</b>   |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • <b>Positiva</b>  | 27,8 ± 11,99          | 60                                    | 40                        | 40                       | 0,3344               |
| • <b>Negativa</b>  | 92,13 ± 13,6          | 75,86                                 | 58,99                     | 49,47                    |                      |
| <b>Etiología alcohólica</b>  |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • <b>Sí</b>  | 75,1 ± 13,86          | 71,43                                 | 59,34                     | 50,86                    | 0,8364               |
| • <b>No</b>  | 87,23 ± 15,28         | 76,19                                 | 56,36                     | 49,06                    |                      |
| <b>Participación del alcohol<sup>α</sup></b>   |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • <b>Sólo</b>  | 77,9 ± 16,25          | 71,43                                 | 54,42                     | 54,42                    | 0,9651               |
| • <b>En asociación a virus</b>   | 38,48 ± 8,71          | 71,43                                 | 71,43                     | 47,62                    |                      |
| <b>Clasificación Child-Pugh</b>  |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • <b>A</b>   | 69,01 ± 15,51         | 83,33                                 | 72,92                     | 54,69                    | 0,1808               |
| • <b>B</b>   | 77,82 ± 18,01         | 67,86                                 | 41,18                     | 34,32                    |                      |
| • <b>C</b>   | 127,51 ± 18,58        | 78,26                                 | 68,48                     | 62,77                    |                      |
| <b>Estadio Okuda</b>   |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • <b>I</b>   | 68,6 ± 15,62          | 81,82                                 | 72,73                     | 54,55                    | 0,4287               |
| • <b>II</b>  | 88,84 ± 16,07         | 70,27                                 | 49,78                     | 40,56                    |                      |
| • <b>III</b>   | 129,13 ± 22,72        | 80                                    | 64                        | 64                       |                      |
| <b>AFP preoperatoria</b>   |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • <b>≤10 ng/ml</b>   | 61,95 ± 8,13          | 86,36                                 | 60,54                     | 54,49                    | 0,8634               |
| • <b>&gt; 10 ng/ml</b>   | 87,92 ± 18,58         | 75,86                                 | 67,17                     | 53,74                    |                      |
| <b>QMB preoperatoria</b>   |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • <b>Sí</b>  | 67,48 ± 14,43         | 77,78                                 | 54,32                     | 54,32                    | 0,7666               |
| • <b>No</b>  | 95,44 ± 14,98         | 73,33                                 | 58,92                     | 48,85                    |                      |

\*: Valor medio ± desviación standard medido en meses  
#: % de supervivencia actuarial libre de enfermedad Kaplan-Meier a 1, 3 y 5 años.  
χ: Test de log-rank.  
&: Considerando solo los pacientes con etiología vírica.  
α: Considerando solo los pacientes en los que el alcohol participa en la etiología.



2.4.2. *Análisis de la SLE en función de las variables operatorias y postoperatorias en los pacientes del grupo B.*

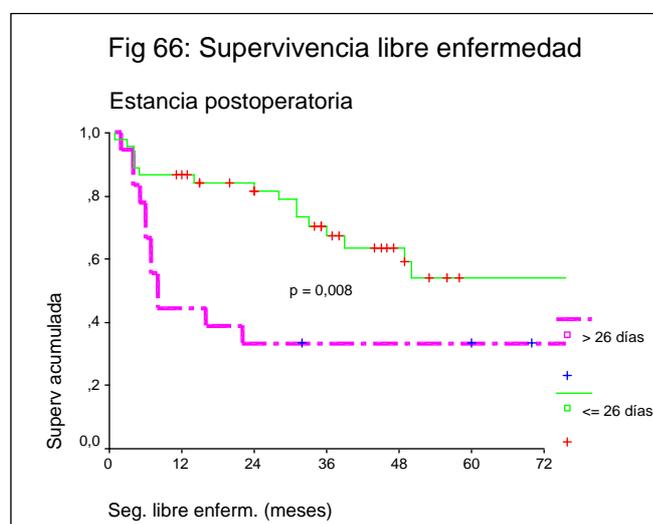
Como podemos observar en la figura 65 y en la tabla 33, los pacientes que no reciben transfusión de concentrado de hematíes tienen una mejor SLE (90 % a 5 años) que los pacientes que reciben transfusión (45 % a 5 años); aunque, sin alcanzar significación estadística ( $p = 0,08$ ). No existen diferencias en función de la cantidad de hematíes necesitados.



| <b>Tabla 33: Análisis de la supervivencia libre de enfermedad en función de las variables operatorias y postoperatorias en los pacientes del grupo B</b> |                       |                                       |                           |                          |                      |
|--|-----------------------|---------------------------------------|---------------------------|--------------------------|----------------------|
| <b>Variable</b>  | <b>Supervivencia*</b> | <b>1<sup>er</sup> año<sup>#</sup></b> | <b>3<sup>er</sup> año</b> | <b>5<sup>o</sup> año</b> | <b>p<sup>χ</sup></b> |
| <b>Transfusión [Htes]</b>  |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • Sí   | 83,66 ± 13,12         | 71,7                                  | 53,06                     | 44,39                    | 0,0807               |
| • No   | 66,2 ± 6,45           | 90                                    | 90                        | 90                       |                      |
| <b>Cantidad transfusión<sup>α</sup></b>  |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • ≤ [10 Htes]  | 52,37 ± 6,87          | 75,68                                 | 54,03                     | 42,55                    | 0,7938               |
| • > [10 Htes]  | 78,7 ± 20,09          | 62,5                                  | 50                        | 43,75                    |                      |
| <b>Estancia postoperatoria</b>   |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • ≤ 26 días  | 105,96 ± 16,05        | 86,67                                 | 67,17                     | 54,16                    | <b>0,0088</b>        |
| • > 26 días  | 50,94 ± 19,52         | 44,94                                 | 33,33                     | 33,33                    |                      |
| <b>Rechazo agudo</b>   |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • Sí   | 79,78 ± 16,63         | 72                                    | 52                        | 42,55                    | 0,3427               |
| • No   | 60,22 ± 7,01          | 76,32                                 | 60,55                     | 55,05                    |                      |
| <b>Morbilidad</b>  |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • Sí   | 86,91 ± 17,03         | 66,67                                 | 50,68                     | 45,61                    | 0,2616               |
| • No   | 123,82 ± 22,46        | 82,35                                 | 69,11                     | 59,23                    |                      |
| <b>Inmunosupresión</b>   |                       |                                       |                           |                          |                      |
| • Ciclosporina   | 87,22 ± 17,03         | 66,67                                 | 50,68                     | 45,61                    | 0,2616               |
| • FK   | 39,3 ± 22,96          | 82,35                                 | 69,11                     | 59,23                    |                      |

\*: Valor medio ± desviación standard medido en meses.  
#: % de supervivencia actuarial Kaplan-Meier a 1,3 y 5 años.  
χ: Test de log-rank.  
α: Considerando sólo los pacientes que precisan transfusión.

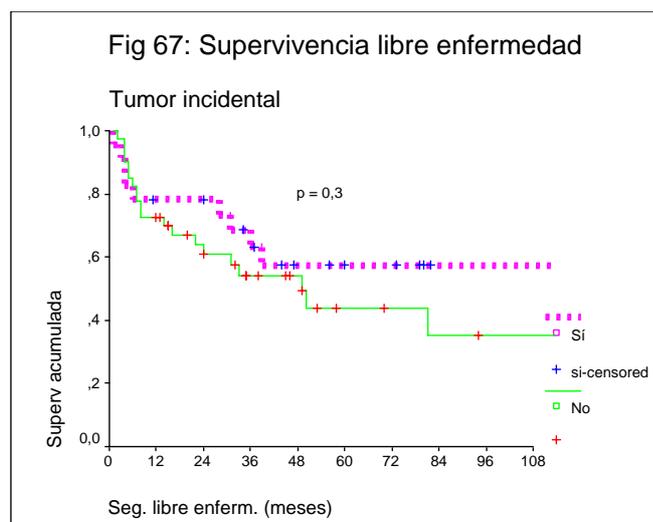
Existe una clara influencia en la SLE de la estancia postoperatoria, de tal forma que los pacientes con una estancia superior a 26 días tienen una SLE media inferior ( $50,9 \pm 19,5$  meses IC95%: 12,7 - 89,2) que los pacientes con una estancia menor de 26 días ( $105,9 \pm 16,1$  meses IC95%: 74,5 - 137,4), con SLE a 5 años del 33,3 % y 54,1 % respectivamente (figura 66); con diferencias significativas ( $p = 0,008$ ).



Los pacientes que presentan algún tipo de complicación tienen una SLE media de  $86,9 \pm 17$  meses (IC95%: 53,5 - 120,3) frente a  $123,8 \pm 22,5$  meses (IC95%: 79,8 - 167,8) en los pacientes que no presentaron complicaciones; aunque, sin alcanzar significación estadística ( $p = 0,3$ ). No existen diferencias tampoco en función de si el paciente presenta o no algún episodio de rechazo agudo, ni del tipo de inmunosupresión empleado.

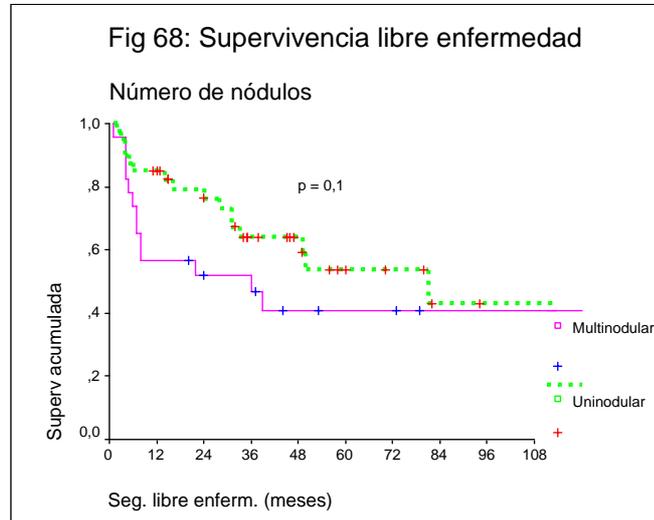
2.4.3. *Análisis de la SLE en función de las variables patológicas en los pacientes del grupo B (tabla 34).*

Aunque no encontramos diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,3$ ), podemos observar que los pacientes con un tumor incidental tienen una mayor SLE media ( $118,7 \pm 19,1$  meses IC95%: 81,3 - 156,1), que aquellos en los que el CHC es la causa que motiva el trasplante ( $76,5 \pm 15,5$  meses IC95%: 46,1 - 107), con SLE a 5 años del 57,4 % y 43,8 % respectivamente (figura 67).

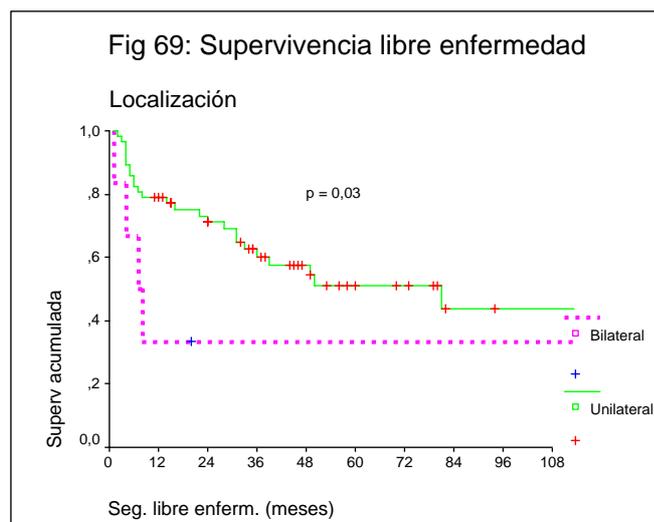


No existen diferencias significativas ( $p = 0,1$ ), en cuanto al número de nódulos tumorales, aunque como podemos ver en la figura 68 los pacientes con tumores solitarios

tienen una SLE a 5 años de 53,7 % con una SLE media de  $102,7 \pm 17,3$  meses (IC95%: 68,8 - 136,6), frente a un 40,8 % con una SLE media de  $75,2 \pm 18,6$  meses (IC95%: 38,8 - 111,7) en los pacientes con múltiples nódulos.



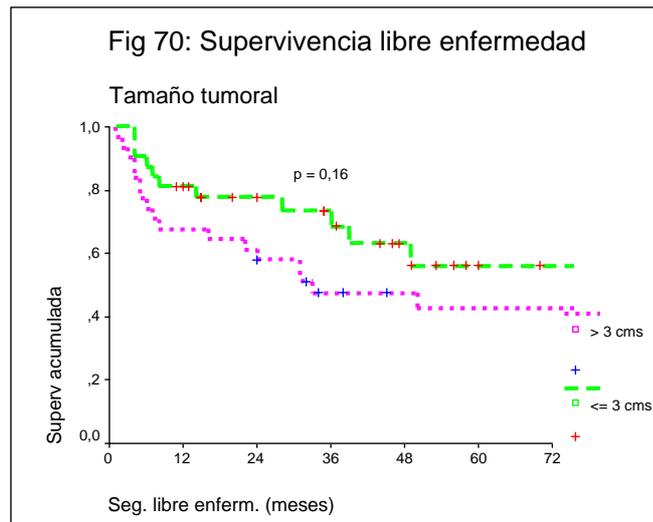
Sí existen diferencias significativas ( $p = 0,03$ ) en función de si el tumor tiene una localización bilateral, con una SLE media de  $41,3 \pm 23,5$  meses (IC95%: 00 - 87,3), o se localiza exclusivamente en un lóbulo hepático, con SLE media de  $100,6 \pm 13,9$  meses (IC95%: 73,5 - 127,8), con SLE a 5 años del 33,3 % y 51 % respectivamente (figura 69).



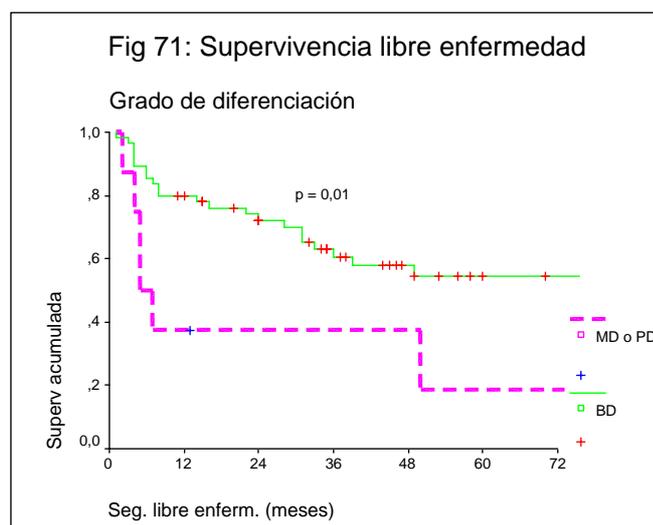
| <b>Tabla 34: Análisis de la supervivencia libre de enfermedad en función de las variables patológicas en los pacientes del grupo B.</b> |                        |                                       |                           |                          |                      |
|---|------------------------|---------------------------------------|---------------------------|--------------------------|----------------------|
| <b>Variable</b>   | <b>Supervivencia *</b> | <b>1<sup>er</sup> año<sup>#</sup></b> | <b>3<sup>er</sup> año</b> | <b>5<sup>o</sup> año</b> | <b>p<sup>χ</sup></b> |
| <b>Hallazgo incidental</b>  |                        |                                       |                           |                          |                      |
| • Sí  | 118,71 ± 19,08         | 78,26                                 | 63,21                     | 57,46                    | 0,2954               |
| • No  | 76,54 ± 15,55          | 72,5                                  | 54,23                     | 43,82                    |                      |
| <b>Número de nódulos</b>  |                        |                                       |                           |                          |                      |
| • Solitario   | 102,71 ± 17,31         | 85                                    | 64,02                     | 53,72                    | 0,1501               |
| • Multinodular  | 75,25 ± 18,59          | 56,52                                 | 46,63                     | 40,8                     |                      |
| <b>Localización</b>   |                        |                                       |                           |                          |                      |
| • Unilateral  | 100,64 ± 13,88         | 78,95                                 | 60,29                     | 51,06                    | <b>0,0278</b>        |
| • Bilateral   | 41,33 ± 23,48          | 33,33                                 | 33,33                     | 33,33                    |                      |
| <b>Tamaño nódulo</b>  |                        |                                       |                           |                          |                      |
| • ≤ 3 cms   | 54,96 ± 5,96           | 81,25                                 | 68,51                     | 56,21                    | 0,1673               |
| • > 3 cms   | 79,88 ± 15,6           | 67,74                                 | 47,57                     | 42,82                    |                      |
| <b>Grado de diferenciación</b>  |                        |                                       |                           |                          |                      |
| • BD  | 98,9 ± 14,11           | 80                                    | 60,65                     | 54,49                    | <b>0,0144</b>        |
| • MD o PD   | 25,94 ± 10,22          | 37,5                                  | 37,5                      | 18,75                    |                      |
| <b>Invasión vascular</b>  |                        |                                       |                           |                          |                      |
| • Sí  | 28,82 ± 12,05          | 27,27                                 | 27,27                     | 27,27                    | <b>0,0015</b>        |
| • No  | 99,02 ± 14,54          | 84,62                                 | 64,15                     | 53,79                    |                      |
| <b>Tipo de invasión vascular<sup>&amp;</sup></b>  |                        |                                       |                           |                          |                      |
| • Microscópica  | 40,25 ± 16,38          | 50                                    | 50                        | 50                       | 0,0671               |
| • Macroscópica  | 16,29 ± 12             | 14,29                                 | 14,29                     | 14,29                    |                      |
| <b>Invasión vascular macroscópica</b>   |                        |                                       |                           |                          |                      |
| • Sí  | 16,29 ± 12             | 14,29                                 | 14,29                     | 14,29                    | <b>0,0001</b>        |
| • No  | 97,6 ± 14,2            | 82,14                                 | 62,81                     | 53,19                    |                      |
| <b>Cápsula</b>  |                        |                                       |                           |                          |                      |
| • Sí  | 98,08 ± 15,64          | 80,95                                 | 57,92                     | 49,9                     | 0,4537               |
| • No  | 81,34 ± 21,2           | 61,9                                  | 52,68                     | 49,24                    |                      |
| <b>Satelitosis</b>  |                        |                                       |                           |                          |                      |
| • Sí  | 20,71 ± 10,58          | 42,86                                 | 14,29                     | 14,29                    | <b>0,0005</b>        |
| • No  | 104,73 ± 14,05         | 78,57                                 | 63,25                     | 53,57                    |                      |
| <b>Clasificación pTNM</b>   |                        |                                       |                           |                          |                      |
| • I o II o III  | 107,66 ± 15,37         | 87,76                                 | 65,85                     | 55,21                    | <b>0,0003</b>        |
| • IVa   | 35,93 ± 13,85          | 28,57                                 | 28,57                     | 28,57                    |                      |
| <b>Criterio de Mazzaferro</b>   |                        |                                       |                           |                          |                      |
| • Sí  | 96,05 ± 17,36          | 82,61                                 | 63,13                     | 50,75                    | 0,1224               |
| • No  | 72,59 ± 20,91          | 52,94                                 | 41,18                     | 41,18                    |                      |

\*: Valor medio ± desviación standard medido en meses  
#: % de supervivencia actuarial Kaplan-Meier a 1, 3 y 5 años.  
χ: Test de log-rank  
&: Considerando solo los pacientes que presentan invasión vascular.

En cuanto al tamaño tumoral podemos observar en la figura 70 que los pacientes con nódulos mayores de 3 cm tienen una peor SLE, con una SLE a 5 años del 42,8 % frente a un 56,2 % para los pacientes con tumores no mayores a 3 cm; aunque, sin alcanzar la significación estadística (p = 0,2).

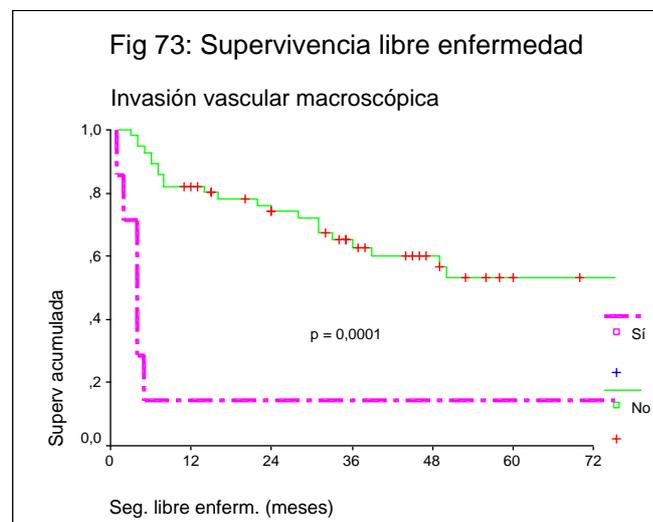
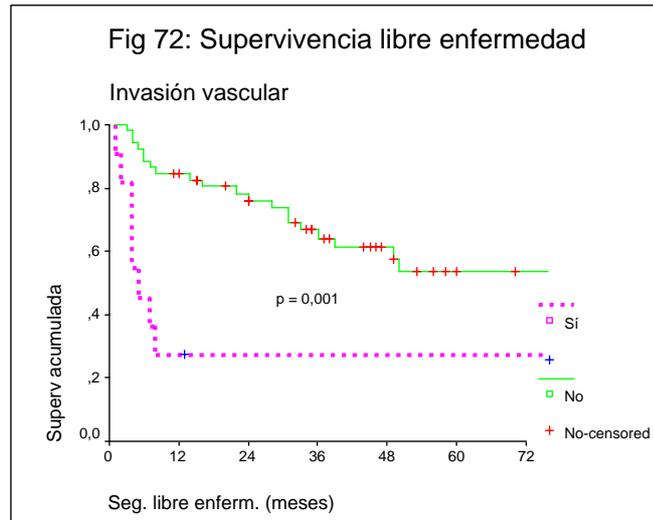


El grado de diferenciación histológica condiciona de manera importante la SLE (figura 71), de forma que los pacientes con tumores bien diferenciados tienen una SLE a 5 años del 54,5 % con una SLE media de  $98,9 \pm 14,1$  meses (IC95%: 71,2 - 126,5), frente a un 18,7 % con SLE media de  $25,9 \pm 10,2$  meses (IC95%: 5,9 - 45,9) para los pacientes con tumores moderada o pobremente diferenciados; con una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,01$ ).

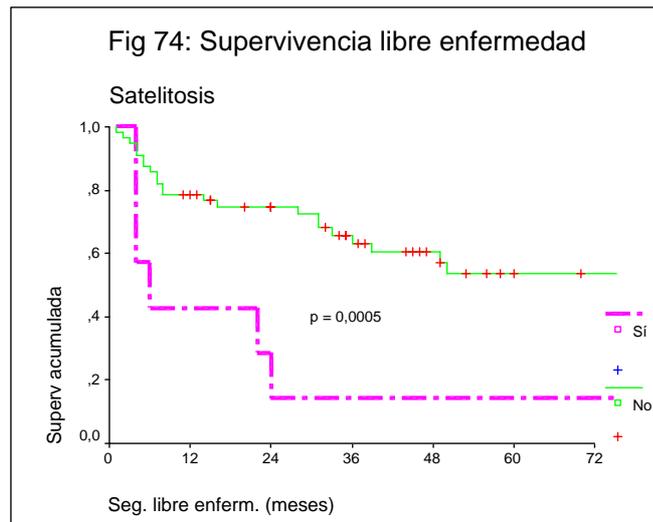


Otra variable patológica que juega un importante papel es la presencia de invasión vascular. Así, los pacientes que no la presentan tienen una SLE a 5 años del 53,8 % con una SLE media de  $99 \pm 14,5$  meses (IC95%: 70,5 - 127,5), frente a un 27,3 % con SLE media de  $28,8 \pm 12,1$  meses (IC95%: 5,2 - 52,4) para los pacientes que

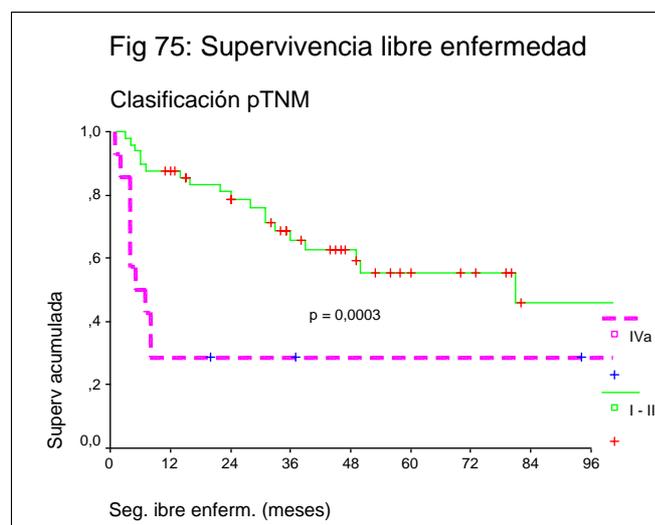
presentan algún tipo de invasión vascular (figura 72); con una diferencia muy significativa ( $p = 0,001$ ). La presencia de invasión vascular macroscópica, por sí sola, también tiene una clara influencia en la SLE (figura 73), con una SLE media para los pacientes que la presentan de  $16,3 \pm 12$  meses (IC95%: 0 - 39,8), frente a  $97,6 \pm 14,2$  meses (IC95%: 69,8 - 125,4) para los que no la presentan ( $p = 0,0001$ ).

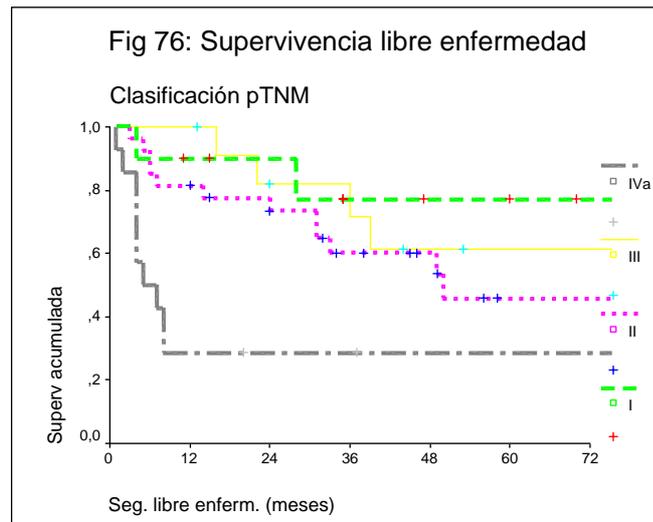


La presencia de satelitosis también juega un importante papel, de modo que los pacientes con satelitosis tienen una SLE inferior (figura 74), con una SLE a 5 años de 14,3 % y SLE media de  $20,7 \pm 10,6$  meses (IC95%: 0 - 41,5), frente a un 53,6 % con SLE media de  $104,7 \pm 14,1$  meses (IC95%: 77,2 - 132,3) en los que no la presentan ( $p = 0,0005$ ). No existen diferencias en cuanto a la presencia o ausencia de cápsula tumoral.

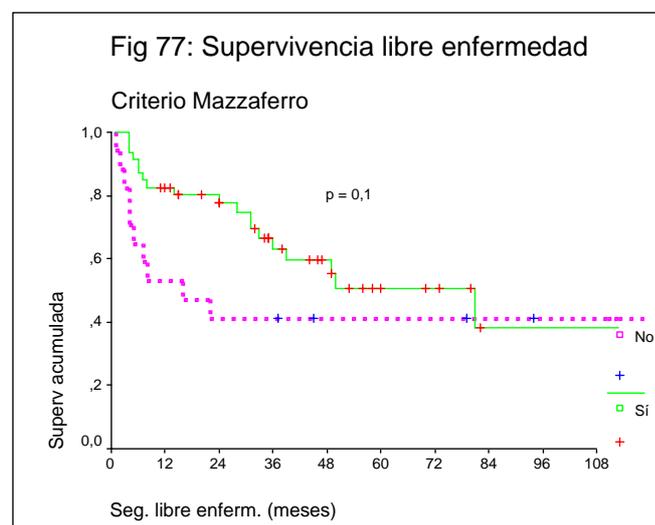


Como podemos observar en las figuras 75 y 76, el estadio IVa de la clasificación pTNM de la UICC se asocia con una peor SLE ( $35,9 \pm 13,8$  meses IC95%: 8,8 - 63,1) que los estadios I, II, III ( $107,7 \pm 15,4$  meses IC95%: 77,5 - 137,8), con SLE a 5 años del 28,5 % y 55,2 % respectivamente; con diferencias significativas ( $p = 0,0003$ ); aunque, entre los estadios intermedios no observamos diferencias.





Por último, si consideramos los criterios de selección de Mazzaferro (figura 77), los pacientes que los cumplen tienen una mayor SLE, con una SLE a 5 años del 50,7 % y SLE media de  $96,1 \pm 17,4$  meses (IC95%: 62 - 130,1), que los pacientes que no los cumplen, con SLE a 5 años de 41,2 % y SLE media de  $72,6 \pm 20,9$  meses (IC95%: 31,6 - 113,6); pero, sin alcanzar la significación estadística ( $p = 0,1$ ).



2.4.4. *Análisis de la SLE en función de las variables del seguimiento en los pacientes del grupo B (tabla 35).*

No existen diferencias estadísticamente significativas en función de si la recidiva se localiza a nivel hepático y extrahepático o exclusivamente a nivel extrahepático, ni en función del tratamiento aplicado a dicha recidiva.

**Tabla 35: Análisis de la supervivencia libre de enfermedad en función de las variables del seguimiento de los pacientes del grupo B.**

| Variable                                    | Supervivencia * | 1 <sup>er</sup> año <sup>#</sup> | 3 <sup>er</sup> año | 5 <sup>o</sup> año | p <sup>χ</sup> |
|---|-----------------|----------------------------------|---------------------|--------------------|----------------|
| <b>Lugar de recidiva<sup>&amp;</sup></b>    |                 |                                  |                     |                    |                |
| • Extrahepática                             | 26,38 ± 13,93   | 37,5                             | 25                  | 12,5               | 0,5496         |
| • Mixta                                     | 5,25 ± 0,63     | 0                                | 0                   | 0                  |                |
| <b>Tratamiento recidiva<sup>&amp;</sup></b> |                 |                                  |                     |                    |                |
| • Sí  | 66 ± 54         | 50                               | 50                  | 50                 | 0,1462         |
| • No  | 11,2 ± 5,01     | 20                               | 10                  | 0                  |                |

\*: Valor medio ± desviación standard medido en meses.  
 #: % de supervivencia actuarial Kaplan-Meier a 1, 3 y 5 años.  
 χ: Test de log-rank.  
 &: Considerando solo los pacientes que presentan recidiva tumoral.

#### 2.4.5. Análisis multivariante (regresión de Cox) de la SLE en los pacientes del grupo B.

Introducimos todas las variables que resultaron significativas en el análisis univariante de la SLE en un modelo de regresión logística y confirmamos que la afectación bilateral tiene una influencia significativa en la SLE ( $p = 0,01$ ) con un HR de 3,74 (1,33 – 10,44), al igual que la presencia de invasión vascular macroscópica ( $p = 0,001$ ) con un HR de 5,28 (1,91 – 14,61), la presencia de satelitosis ( $p = 0,0007$ ) con un HR de 5,19 (2 – 13,45) y el grado moderada o pobremente diferenciado ( $p = 0,01$ ) con un HR de 3,4 (1,27 – 9,11). El resto de variables no han confirmado tener influencias significativas en la SLE.

### 2.5. Análisis de correlación entre diferentes variables en los pacientes del grupo B.

Hemos analizado la relación entre la presencia de invasión vascular y otras variables encontrando que entre los pacientes con un tumor moderadamente o pobremente diferenciado existe una significativa mayor incidencia de invasión vascular que entre los pacientes con tumor bien diferenciado (66,7 % vs 9,7 %;  $p = 0,0001$ ). También hemos observado una relación entre el tamaño tumoral mayor de 5 cm y la presencia de invasión vascular (36,4 vs 13,3 %;  $p = 0,061$ ). No hemos encontrado relación entre el nivel de AFP y la presencia de invasión vascular, aunque los pacientes con una AFP > 200 ng/ml tienen mayor incidencia de invasión vascular que aquellos con AFP > 200 ng/ml (25 % vs 14 %;  $p = 0,425$ ).

También hemos analizado la relación entre el grado de diferenciación y otras variables y hemos observado que entre los pacientes con un tumor mayor de 5 cm existe una mayor proporción de tumores moderada o pobremente diferenciados (27,3 % vs 10 %;  $p = 0,1$ ) y que entre los pacientes con una AFP mayor de 200 ng/ml también existe una mayor proporción de tumores moderada o pobremente diferenciados que entre los pacientes con AFP menor de 200 ng/ml (25 % vs 6 %;  $p = 0,075$ ).

3. *Análisis comparativo entre el grupo de pacientes con resección parcial (grupo A) y el grupo con trasplante hepático (grupo B).*

3.1. Análisis de homogeneidad entre los dos grupos.

En la tabla 36 se recogen todas las variables que mostraron diferencias significativas entre los dos grupos. No existen diferencias entre los dos grupos en función del sexo; pero, sí en función de la edad media, siendo los pacientes más jóvenes en el grupo B. En cuanto a la etiología de la hepatopatía, no existen diferencias en cuanto a la etiología vírica o alcohólica. Sin embargo, si analizamos de manera independiente el agente viral implicado, observamos que en el grupo A existe una mayor participación del VHB y en el grupo B del VHC con diferencias significativas.

También existen diferencias significativas atendiendo al estadio funcional: con mayor número de pacientes con estadio B y C de Child o II y III de Okuda en el grupo B. Igualmente, la presencia de ascitis y de encefalopatía es más frecuente en el grupo B, las cifras de albúmina y de actividad de protrombina son inferiores en el grupo B, y las cifras de bilirrubina son mayores en el grupo B; con diferencias significativas en todos los casos. No existen diferencias en las cifras medias de AFP sérica preoperatoria.

Podemos observar, cómo se practica QETA con mayor frecuencia en el grupo B, con diferencias también significativas.

Los pacientes del grupo B tienen una mayor estancia media y mayor necesidad de transfusión, con diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, no existen diferencias en cuanto a la mortalidad hospitalaria ni intraoperatoria, necesidad de reintervención quirúrgica, ni incidencia de complicaciones postoperatorias, aunque en el grupo B son más frecuentes las complicaciones médicas y en el grupo A las complicaciones quirúrgicas.

| <b>Tabla 36: Estudio de homogeneidad entre los dos grupos: variables no homogéneas</b> |                |                |               |
|--|----------------|----------------|---------------|
| <b>Variable</b>  | <b>Grupo A</b> | <b>Grupo B</b> | <b>p*</b>     |
| <b>Edad media</b>  | 54,01 años     | 59,41 años     | <b>0,004</b>  |
| <b>Serología VHB</b>   |                |                |               |
| • VHB +  | 17 (22,4%)     | 6 (8,5%)       | <b>0,02</b>   |
| • VHB -  | 59 (77,6%)     | 65 (91,5%)     |               |
| <b>Serología VHC</b>   |                |                |               |
| • VHC +  | 37 (48,7%)     | 46 (64,8%)     | <b>0,049</b>  |
| • VHC -  | 39 (51,3%)     | 25 (35,2%)     |               |
| <b>Clasificación Child</b>   |                |                |               |
| • A  | 81 (87,1%)     | 15 (21,1%)     | <b>0,0001</b> |
| • B o C  | 12 (12,9%)     | 56 (78,9%)     |               |
| <b>Clasificación Okuda</b>   |                |                |               |
| • I  | 75 (80,6%)     | 14 (19,7%)     | <b>0,0001</b> |
| • II o III   | 18 (19,4%)     | 57 (80,3%)     |               |
| <b>Quimioembolización</b>  |                |                |               |
| • Sí   | 9 (9,3%)       | 18 (25,4%)     | <b>0,007</b>  |
| • No   | 84 (90,3%)     | 53 (74,6%)     |               |
| <b>Estancia media</b>  | 16,53 días     | 26,44 días     | <b>0,009</b>  |
| <b>Transfusión</b>   |                |                |               |
| • Sí   | 43 (46,2%)     | 60 (85,7%)     | <b>0,0001</b> |
| • No   | 50 (53,8%)     | 10 (14,3%)     |               |
| <b>Número de nódulos</b>   |                |                |               |
| • Solitario  | 77 (82,8%)     | 45 (63,4%)     | <b>0,005</b>  |
| • Multinodular   | 16 (17,2%)     | 26 (36,6%)     |               |
| <b>Tamaño tumoral</b>  |                |                |               |
| • ≤ 3 cm   | 15 (17,2%)     | 37 (52,1%)     | <b>0,0001</b> |
| • 3 – 5 cm   | 34 (39,1%)     | 23 (32,4%)     |               |
| • > 5 cm   | 38 (43,7%)     | 11 (15,5%)     |               |
| <b>Invasión vascular macroscópica</b>  |                |                |               |
| • Sí   | 3 (3,2%)       | 8 (11,3%)      | <b>0,041</b>  |
| • No   | 90 (96,8%)     | 63 (88,7%)     |               |
| <b>Cápsula tumoral</b>   |                |                |               |
| • Sí   | 22 (23,7%)     | 46 (64,8%)     | <b>0,0001</b> |
| • No   | 71 (76,3%)     | 25 (35,2%)     |               |
| <b>Estadio pTNM</b>  |                |                |               |
| • I – III  | 86 (93,5%)     | 55 (77,5%)     | <b>0,003</b>  |
| • Iva  | 6 (6,5%)       | 16 (22,5%)     |               |
| <b>Criterio de Mazzaferro</b>  |                |                |               |
| • Sí   | 42 (48,3%)     | 52 (73,2%)     | <b>0,01</b>   |
| • No   | 45 (51,7%)     | 19 (26,8%)     |               |
| <b>Recidiva tumoral</b>  |                |                |               |
| • Sí   | 54 (62,1%)     | 12 (19%)       | <b>0,0001</b> |
| • No   | 33 (37,9%)     | 51(81%)        |               |
| <b>Tipo de recidiva</b>  |                |                |               |
| • Hepática   | 38 (70,4%)     | 0              | <b>0,0001</b> |
| • Extrahepática  | 9 (16,7%)      | 8 (66,7%)      |               |
| • Mixta  | 7 (13%)        | 4 (33,3%)      |               |
| <b>Tiempo libre enfermedad</b>   | 25,02 meses    | 41,84 meses    | <b>0,003</b>  |
| <b>Causa muerte</b>  |                |                |               |
| • Recidiva tumoral   | 43 (78,2%)     | 11 (37,9%)     | <b>0,0001</b> |
| • Recidiva enf hepática  | 9 (16,4%)      | 6 (20,7%)      |               |
| • Causas médicas   | 3 (5,5%)       | 8 (27,6%)      |               |

|  |   |           |  |
|--|---|-----------|--|
| • <b>Otros tumores</b>   | 0 | 4 (13,8%) |  |
| *: Test Chi-cuadrado para variables cualitativas y t-Student o ANOVA para las variables cuantitativas. |   |           |  |

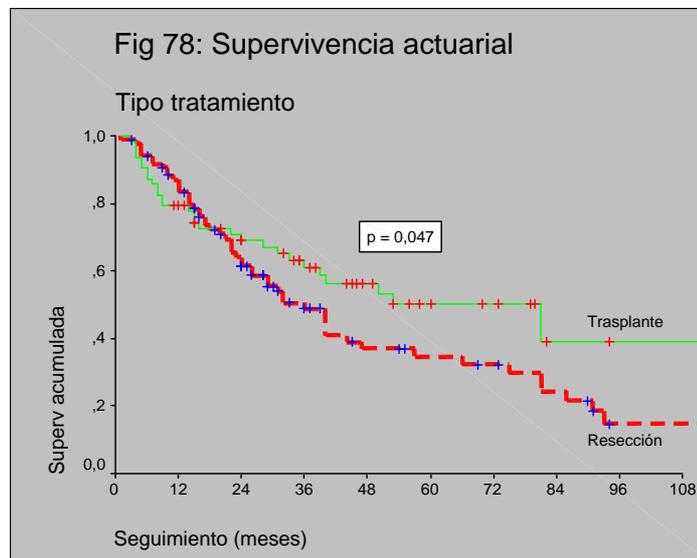
En cuanto a las variables patológicas, encontramos diferencias significativas entre los dos grupos en función de: número de nódulos (mayor proporción de pacientes con tumores multinodulares en el grupo B); tamaño tumoral (mayor tamaño en los pacientes del grupo A); presencia de invasión vascular macroscópica (más frecuente en los pacientes del grupo B); presencia de cápsula tumoral (más frecuente en el grupo B); estadio pTNM de la UICC (mayor proporción de pacientes con estadio IVa en el grupo B); y, cumplimiento de los criterios de Mazzaferro (más frecuente en los pacientes del grupo B). Sin embargo, no existen diferencias significativas atendiendo a: localización del tumor, grado de diferenciación histológica, presencia de invasión vascular, presencia de invasión vascular microscópica, existencia de nódulos satélites (satelitosis), o afectación linfática (aunque solo existe en el grupo A).

Por último, en cuanto a las variables del seguimiento, no existen diferencias significativas en el tiempo de seguimiento medio. La incidencia de recidiva tumoral es muy superior en el grupo A, con un menor tiempo libre de enfermedad; pero, observamos que en el grupo B la recidiva es fundamentalmente extrahepática, mientras que en el grupo A es hepática. En el grupo B, observamos más muertes debidas a causas médicas que en el grupo A, con diferencias significativas.

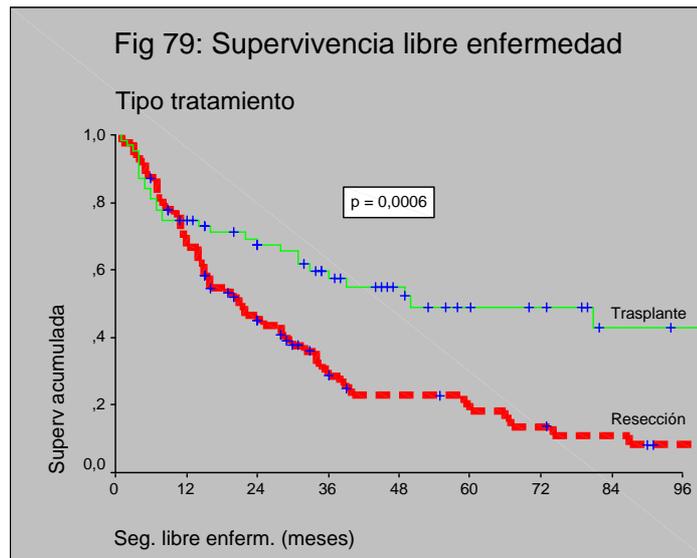
### 3.2. Análisis comparativo de la supervivencia actuarial, SLE e incidencia de recidiva tumoral en función del tratamiento aplicado (grupo A vs grupo B).

Si comparamos de manera global la supervivencia actuarial en función de si al enfermo se le practica una resección hepática parcial o un trasplante hepático, podemos

observar (figura 78) que los pacientes sometidos a un trasplante hepático tienen mejores resultados, con una supervivencia actuarial a 1, 3 y 5 años de 79,37 %, 60,93 % y 50,32 % respectivamente con una supervivencia media de  $95,16 \pm 12,99$  meses (IC95%: 69,19 – 120,62), que los pacientes sometidos a una resección hepática parcial, que aunque presentan mejor supervivencia actuarial a un año (83,44 %), los resultados a largo plazo son claramente peores con una supervivencia actuarial a 3 y 5 años del 48,78 % y 34,66 % y una supervivencia media de  $50,78 \pm 5,3$  meses (IC95%: 40,4 – 61,16); alcanzando significación estadística ( $p = 0,047$ ).



Todavía son más llamativas las diferencias si estudiamos la SLE en función del tratamiento aplicado (figura 79). Así vemos que los pacientes sometidos a un trasplante hepático tienen una SLE a 1, 3 y 5 años de 74,6 %, 57,5 % y 49,13 % respectivamente con una SLE media de  $90,83 \pm 13,16$  meses (IC95%: 65,04 – 116,61) frente a SLE a 1, 3 y 5 años del 66,84 %, 28,74 % y 18,27 % con una SLE media de  $33,71 \pm 4,16$  meses (IC95%: 25,57 – 41,86) para los pacientes sometidos a una resección hepática parcial; con diferencias claramente significativas ( $p = 0,0006$ ).



En cuanto a la incidencia de recidiva tumoral, también observamos que es claramente menor en los pacientes sometidos a un trasplante hepático (19 %) que entre los pacientes a los que se les realiza una resección parcial (62,1 %); con diferencias muy significativas ( $p = 0,0001$ ).

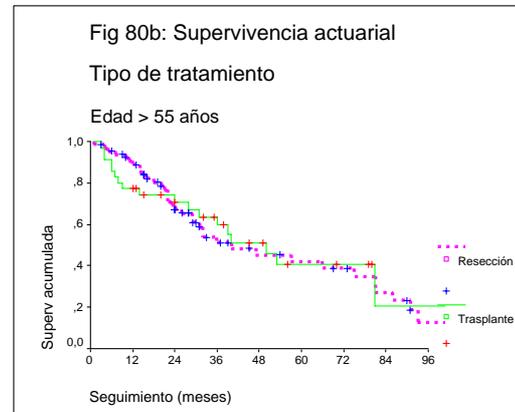
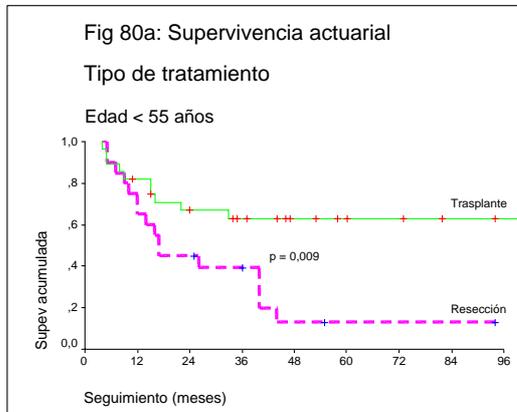
### 3.3. Análisis comparativo de la supervivencia actuarial entre los dos grupos en función de las diferentes variables.

#### 3.3.1. *Variables epidemiológicas y funcionales, operatorias y postoperatorias.*

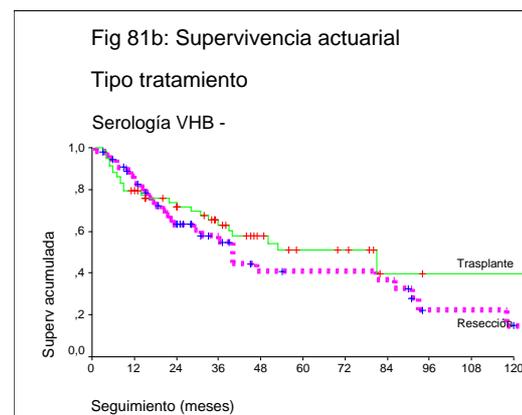
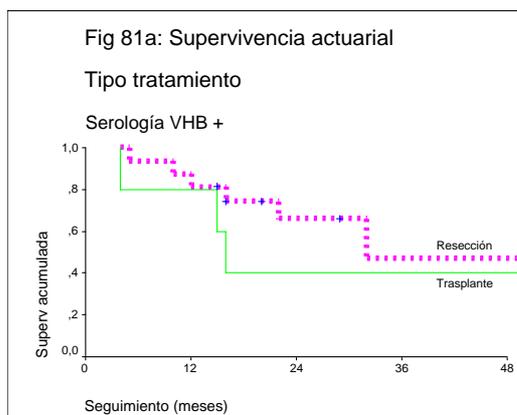
El trasplante hepático consigue mayor supervivencia tanto en los pacientes de sexo masculino como de sexo femenino, aunque sin alcanzar significación estadística ( $p = 0,08$  y  $p = 0,5$  respectivamente).

Si establecemos como punto de corte la edad de 55 años, comprobamos que los pacientes menores de 55 años tienen mejor supervivencia con el trasplante hepático ( $125,99 \pm 16,89$  meses IC95%: 92,89 - 159,1) que con la resección parcial ( $30,76 \pm 6,55$  meses IC95%: 17,93 - 43,59), con supervivencia actuarial a 5 años del 62,64 % y

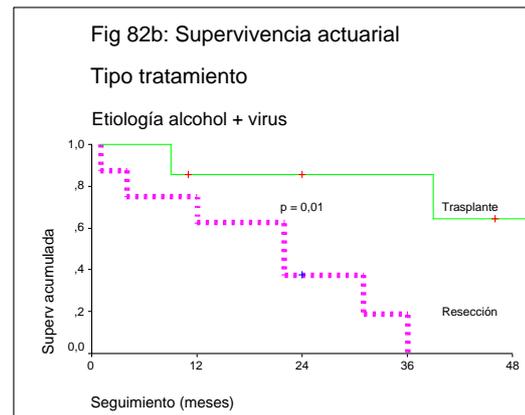
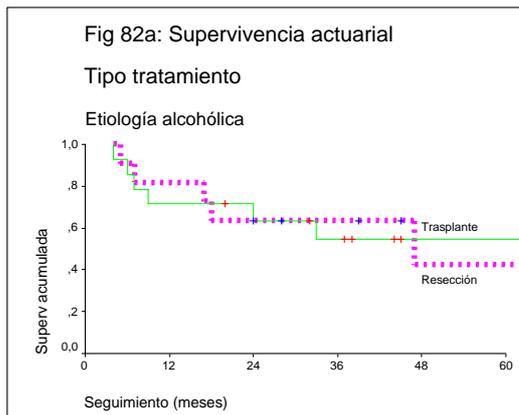
13,13 % respectivamente; con diferencias significativas ( $p = 0,009$ ). No ocurre así en los pacientes mayores de 55 años en los que no existen diferencias entre los dos tratamientos ( $p = 0,75$ ) (figuras 80a y 80b).



No existen diferencias significativas al comparar la supervivencia conseguida con las dos modalidades de tratamiento en función de la etiología de la enfermedad hepática, siendo superior la supervivencia conseguida con el trasplante hepático que con la resección parcial. Sin embargo, en los pacientes con serología positiva para el VHB se consigue una mayor supervivencia (sin diferencias significativas) con la resección hepática (44,34  $\pm$  8,11 meses IC95%: 28,45 - 60,23) que con el trasplante hepático (31  $\pm$  10,76 meses IC95%: 9,92 - 52,08), con supervivencia actuarial a 3 años del 47,29 % y 40 % respectivamente (figuras 81a y 81b).

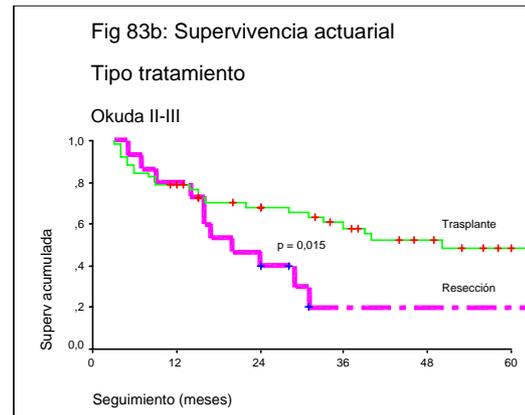
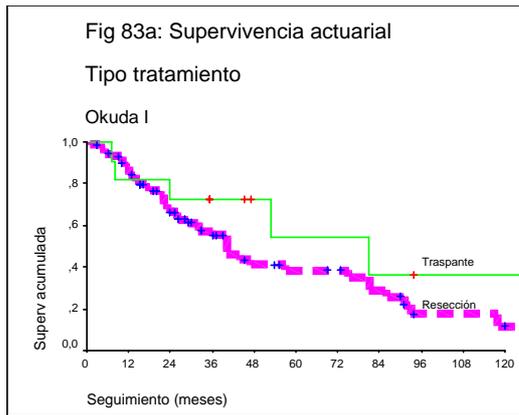


Si analizamos sólo los pacientes en los que participa el alcohol como agente etiológico (figuras 82a y 82b), observamos diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,01$ ) en aquellos pacientes en los que el alcohol se asocia a la presencia de virus, con una mayor supervivencia en el grupo del trasplante ( $61,71 \pm 13,80$  meses IC95%: 34,67 - 88,76) que en el grupo de resección ( $20,19 \pm 4,80$  meses IC95%: 10,78 - 29,59).

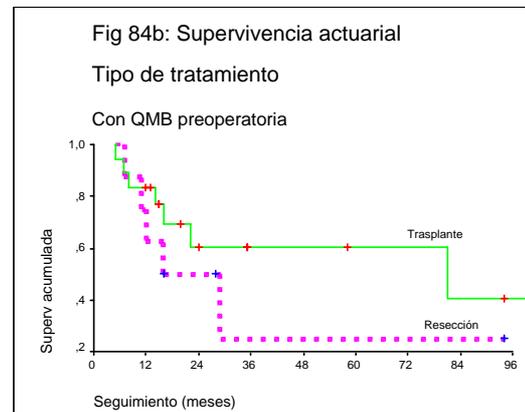
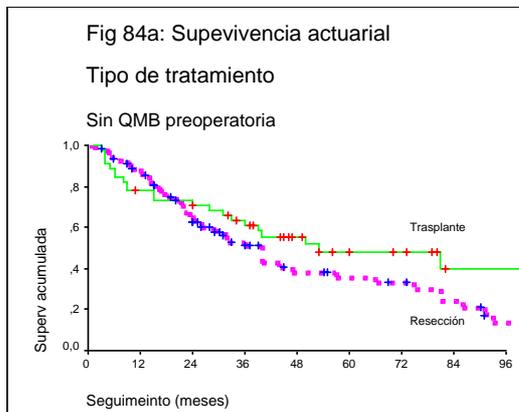


Aunque la supervivencia actuarial es mayor con el trasplante hepático, tanto en los pacientes con estadio A de la clasificación de Child como en los pacientes con estadio B o C, no observamos diferencias significativas.

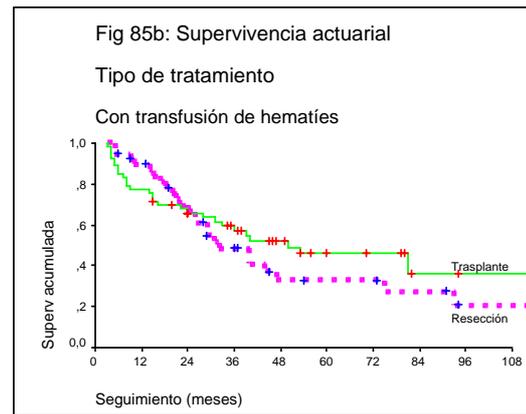
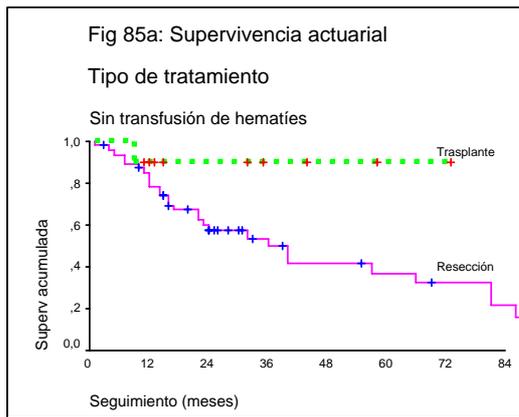
Siguiendo la clasificación de Okuda, podemos observar cómo no existen diferencias entre los dos tipos de tratamiento en el estadio I ( $p = 0,15$ ), pero sí son muy claras en los estadios II y III ( $p = 0,015$ ) con una mayor supervivencia media conseguida con el trasplante hepático ( $126,46 \pm 23,55$  meses IC95%: 80,3 - 172,62) que con la resección parcial ( $27,73 \pm 5,96$  meses IC95%: 16,04 - 39,42), con una supervivencia actuarial a los 5 años del 61,29 % y 20 % respectivamente (figuras 83a y 83b).



La supervivencia conseguida con el trasplante hepático es mayor que con la resección parcial tanto si se practica o no QETA preoperatoriamente (figuras 84a y 84b) pero sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,36$  y  $p = 0,072$ ).



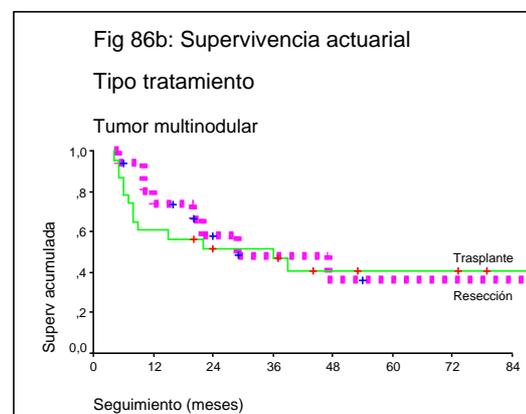
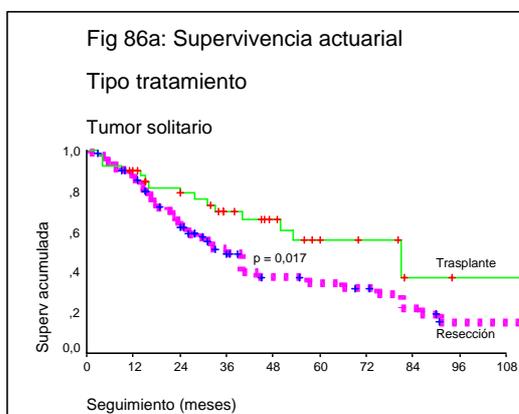
Si comparamos las dos modalidades de tratamiento en función de la necesidad o no de transfusión de hematíes durante el acto quirúrgico (figuras 85a y 85b), observamos un claro beneficio del trasplante hepático en el grupo de pacientes no transfundidos, alcanzando una supervivencia media de  $66,6 \pm 6,07$  meses (IC95%: 54,7 - 78,5) con supervivencia actuarial a 5 años del 90 % frente a  $47,65 \pm 6,32$  meses (IC95%: 35,26 - 60,05) y supervivencia actuarial a 5 años de 36,88 % en el grupo de enfermos resecados; aunque sin alcanzar la significación estadística ( $p = 0,07$ ).



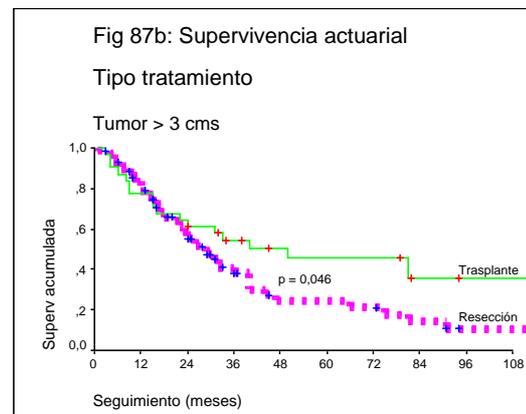
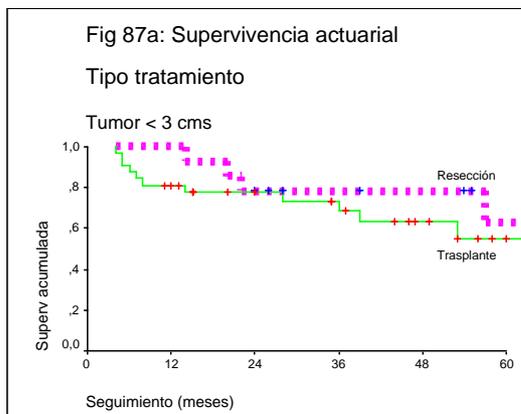
No observamos diferencias significativas entre las dos modalidades de tratamiento en función de si se presentan o no complicaciones postoperatorias.

### 3.3.2. Variables patológicas.

El trasplante hepático consigue mejor supervivencia que la resección parcial en el grupo de pacientes con un tumor solitario ( $p = 0,017$ ) con una supervivencia media de  $98,49 \pm 16,9$  meses (IC95%: 65,36 - 131,62) frente a  $50,82 \pm 5,79$  meses (IC95%: 39,47 - 62,17) para los pacientes sometidos a una resección parcial, con supervivencia actuarial a 5 años del 55,54 % y 34,76 % respectivamente (figuras 84a y 84b). No existen prácticamente diferencias en el grupo de pacientes con un tumor multinodular ( $p = 0,9$ ).



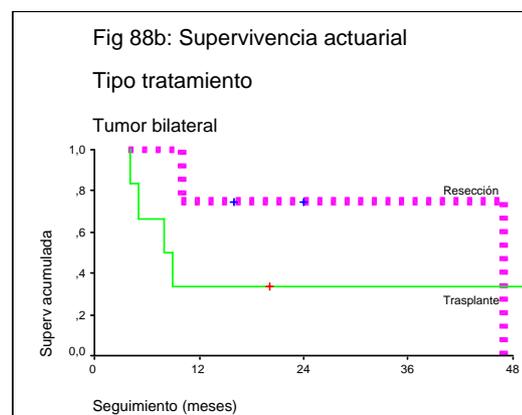
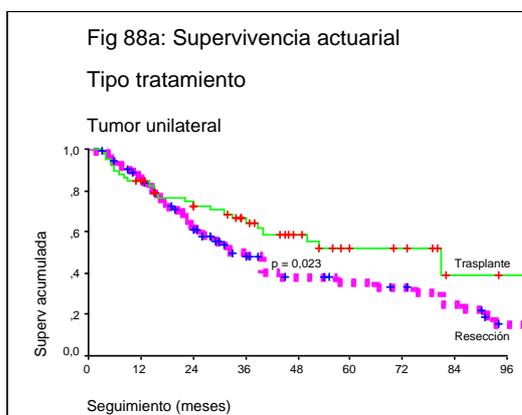
No obtenemos diferencias significativas cuando comparamos las dos modalidades de tratamiento en virtud del tamaño del nódulo principal. Sin embargo, si consideramos los pacientes con tumores mayores de 3 cm (figuras 87a y 87b), observamos que el trasplante hepático consigue una mayor supervivencia media ( $87,11 \pm 15,68$  meses IC95%: 56,38 - 117,84) que la resección parcial ( $40,55 \pm 5,12$  meses IC95%: 30,51 - 50,60), con supervivencia actuarial a 5 años del 45,54 % y 24,34 %, alcanzando significación estadística ( $p = 0,046$ ).



Si comparamos la eficacia de las dos modalidades de tratamiento en virtud del cumplimiento o no de los criterios de Mazzaferro podemos observar que no existen diferencias significativas ( $p = 0,25$  y  $p = 0,44$  respectivamente), aunque en los dos grupos la supervivencia es mayor con el trasplante hepático que con la resección parcial.

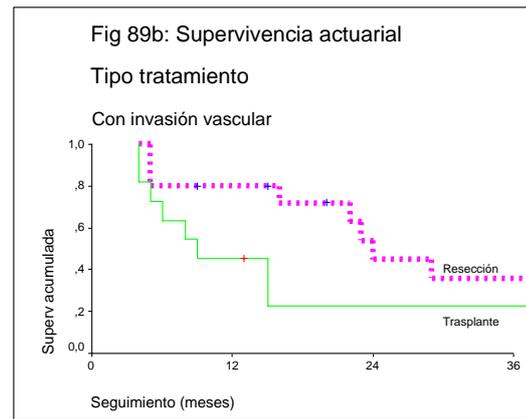
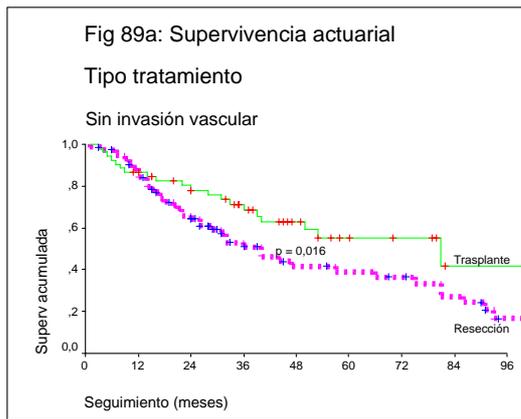
En los pacientes con un tumor unilateral se consigue mejor supervivencia media ( $97,54 \pm 13,89$  meses IC95%: 70,31 - 124,76) con el trasplante hepático que con la resección parcial ( $51,16 \pm 5,43$  meses IC95%: 40,52 - 61,80) y supervivencia actuarial a 5 años del 52,37 % y 35,67 % respectivamente (figura 88a); alcanzando diferencias significativas ( $p = 0,023$ ). Por el contrario, en el grupo de pacientes con un tumor bilateral (figura 88b) se consigue mayor supervivencia con la resección parcial (supervivencia actuarial a 3 años del 75 %) que con el trasplante hepático

(supervivencia actuarial a 3 años del 33 %), aunque sin diferencias significativas ( $p = 0,36$ ).

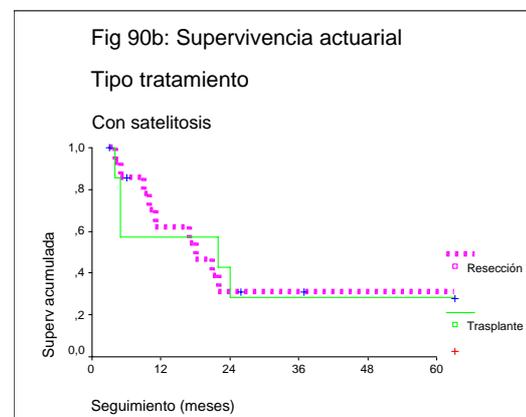
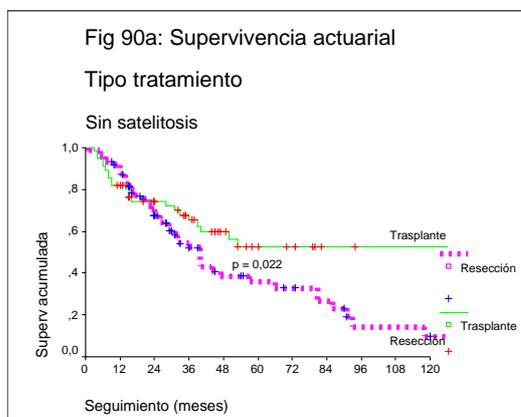


Aunque no existen diferencias significativas ( $p = 0,082$ ) la supervivencia lograda con el trasplante hepático en el grupo de pacientes con tumores bien diferenciados ( $103,31 \pm 13,95$  meses IC95%: 75,97 - 130,65) es mayor que la lograda con la resección parcial ( $57,57 \pm 6$  meses IC95%: 45,81 - 69,33) con supervivencia actuarial a 5 años del 55,86 % y 41,17% respectivamente. En el grupo de pacientes con tumores moderada o pobremente diferenciados los resultados son similares con las dos modalidades de tratamiento quirúrgico ( $p = 0,78$ ).

Podemos observar (figura 89a) que entre los pacientes que no presentan invasión vascular se consigue mejor supervivencia con el trasplante hepático ( $102,96 \pm 14,57$  meses IC95%: 74,41 - 131,51) que con la resección parcial ( $54,14 \pm 5,9$  meses IC95%: 42,57 - 65,71) con supervivencia actuarial a 5 años del 55,39 % y 38,96 % respectivamente; alcanzando significación estadística ( $p = 0,016$ ). Sin embargo, entre los pacientes que presentan algún tipo de invasión vascular (figura 89b), los resultados iniciales son mejores con la resección parcial con una supervivencia mediana de  $24 \pm 1,6$  meses (IC95%: 20,86 - 27,14) que con el trasplante hepático con supervivencia mediana de  $9 \pm 3,3$  meses (IC95%: 2,53 - 15,47), y supervivencia actuarial a 3 años del 36 % y 22,73 % respectivamente; aunque sin diferencias significativas ( $p = 0,26$ ).



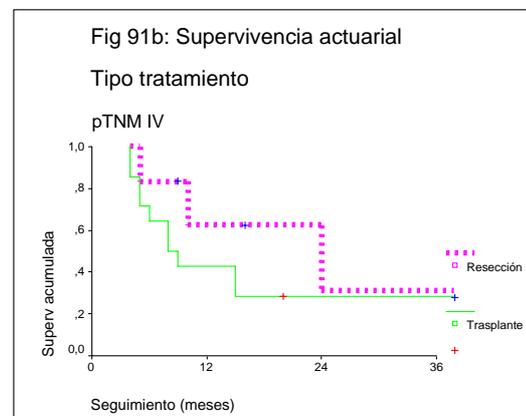
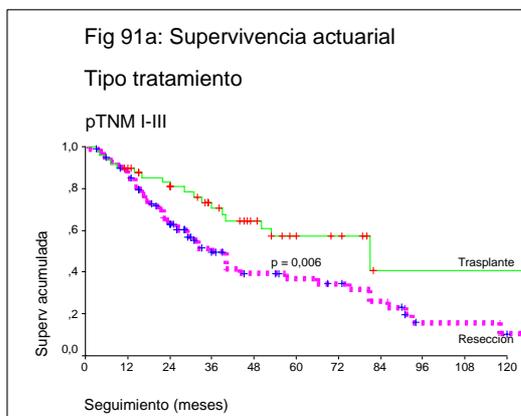
Cuando se presenta el fenómeno de satelitosis los resultados son similares con la resección parcial y con el trasplante hepático ( $p = 0,88$ ). Sin embargo, cuando no existe satelitosis los resultados son claramente mejores ( $p = 0,022$ ) con el trasplante hepático con una supervivencia media de  $112,88 \pm 13,04$  meses (IC95%: 87,33 - 138,43 ) que con la resección parcial con supervivencia media de  $52,89 \pm 5,75$  meses (IC95%: 41,62 - 64,16), con supervivencia actuarial a 5 años del 52,78 % y 35,71 % respectivamente (figuras 90a y 90b).



No existen diferencias significativas entre los dos tipos de tratamientos en función de si el tumor es o no encapsulado, aunque los resultados son mejores con el trasplante hepático en ambos grupos.

Por último, si consideramos el sistema de estadificación de la UICC pTNM, comprobamos que entre los pacientes con estadios I-III el trasplante hepático consigue mejores resultados con una supervivencia media de  $103,6 \pm 15,41$  meses (IC95%: 73,39

- 133,81) que la resección parcial con una supervivencia media de  $52,38 \pm 5,53$  meses (IC95%: 41,54 - 63,23), con supervivencia actuarial a 5 años del 56,99 % y 36,88 % respectivamente (figura 91a), alcanzando diferencias significativas ( $p = 0,0062$ ). Sin embargo, entre los pacientes con estadio IV la resección parcial tienen unos mejores resultados a corto plazo con una supervivencia mediana de  $24 \pm 10,99$  meses (IC95%: 2,45 - 45,55) que el trasplante hepático con una supervivencia mediana de  $8 \pm 1,87$  meses (IC95%: 4,33 - 11,67) con supervivencia actuarial a 3 años del 31,25 % y 28,57 % respectivamente (figura 91b), aunque sin diferencias significativas ( $p = 0,61$ ).

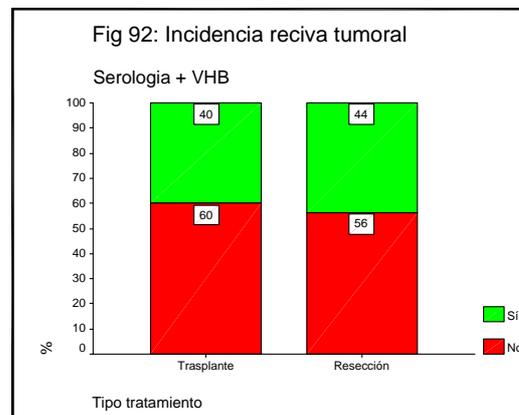


### 3.4. Análisis comparativo de la incidencia de recidiva tumoral entre los dos grupos en función de las diferentes variables.

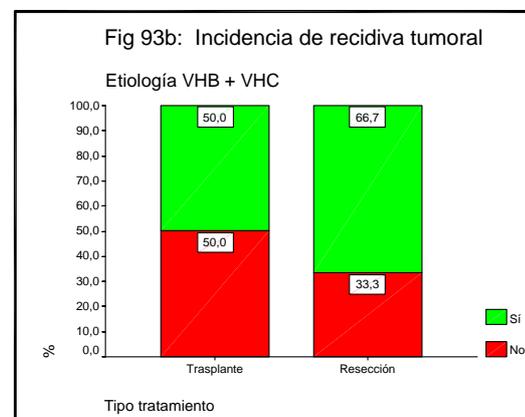
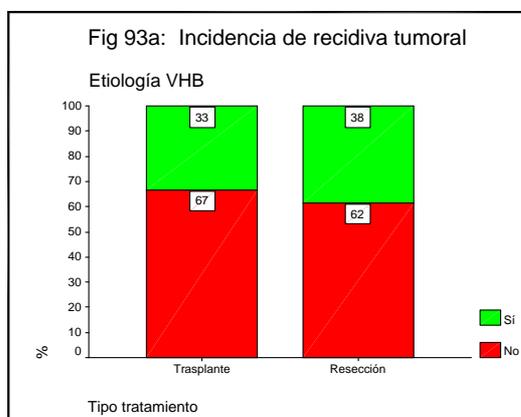
#### 3.4.1. *Variables epidemiológicas y funcionales preoperatorias, operatorias y postoperatorias.*

Si comparamos la incidencia de recidiva tumoral entre las dos modalidades de tratamiento en virtud del sexo, grupos de edad, clasificación de Child-Pugh, clasificación de Okuda, realización de QETA preoperatoriamente y agente etiológico implicado observamos una mayor incidencia de recidiva tumoral en el grupo A que en

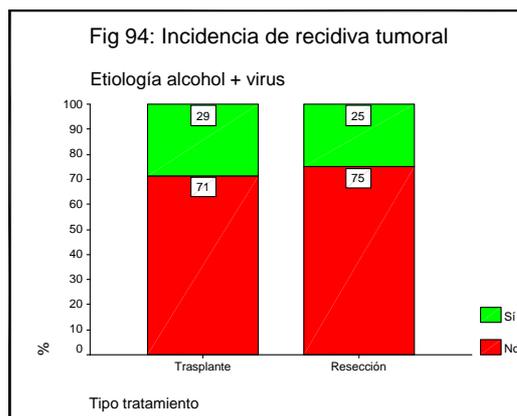
el grupo B con diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, cuando comparamos los pacientes con serología positiva para el VHB (figura 92) no se alcanzan diferencias significativas, con una incidencia de recidiva tumoral en el grupo A del 43,8 % frente a un 40 % en el grupo B ( $p = 0,882$ ).



Dentro de este grupo de pacientes tampoco existen diferencias significativas en los pacientes en los que el VHB es el único agente implicado (38,5 % vs 33,3%,  $p = 0,869$ ) o cuando se asocia al VHC (50 % vs 66,7 %,  $p = 0,709$ ) (figuras 93a y 93b).



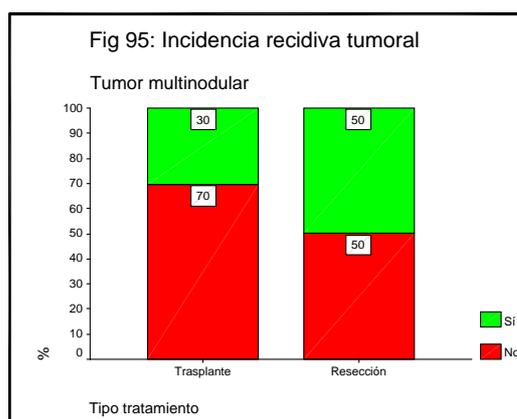
Tampoco se observan diferencias significativas cuando estudiamos los pacientes en los que el alcohol se asocia a la etiología vírica (figura 94), con una incidencia de recidiva del 25 % en el grupo A frente a un 28,6 % en el grupo B ( $p = 0,876$ ).



Cuando comparamos la incidencia de recidiva tumoral en función de la necesidad de transfusión y de la presencia de complicaciones observamos que es mayor en el grupo A, con diferencias estadísticamente significativas.

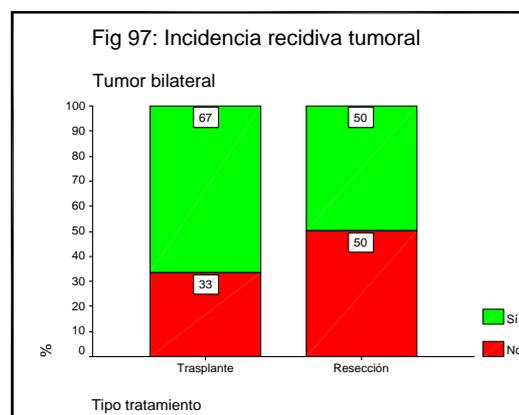
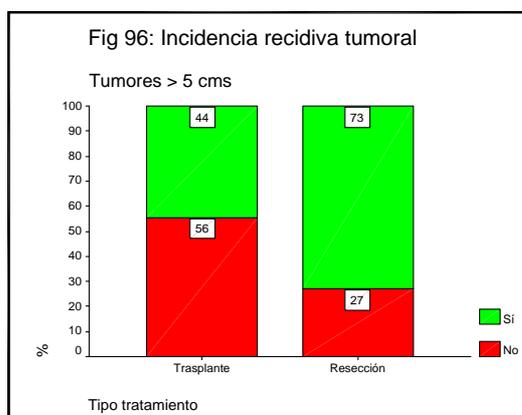
#### 3.4.2. Variables patológicas.

Aunque la incidencia de recidiva tumoral es siempre superior en el grupo A, no existen diferencias significativas en los pacientes con un tumor multinodular (figura 95) con una incidencia de recidiva del 50 % en el grupo A frente a un 30,4 % en el grupo B ( $p = 0,217$ ).

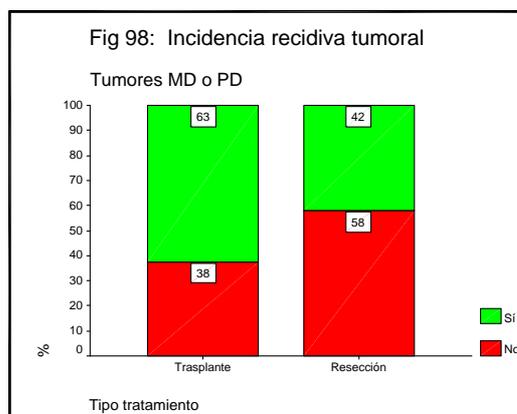


Tampoco existen diferencias significativas en los pacientes con tumores mayores de 5 cms ) (figura 96), con una recidiva tumoral del 73 % en el grupo A frente a un 44,4 % en el grupo B ( $p = 0,102$ ). En los pacientes con un tumor bilateral (figura 97) existe

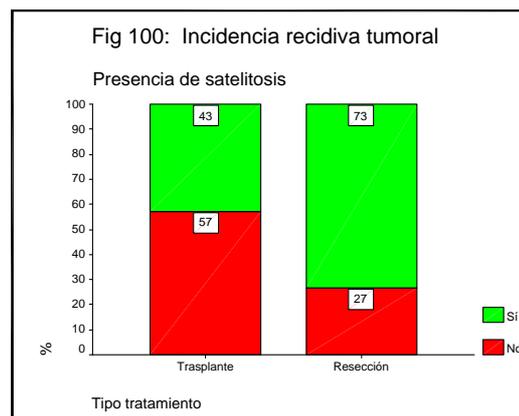
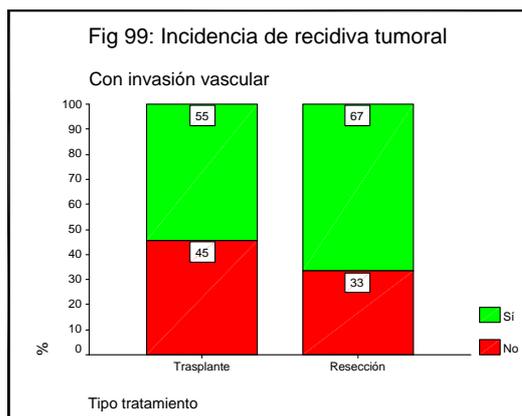
una mayor incidencia de recidiva con el trasplante hepático (66,7 %) que con la resección (50 %); pero, sin diferencias significativas ( $p = 0,598$ ).



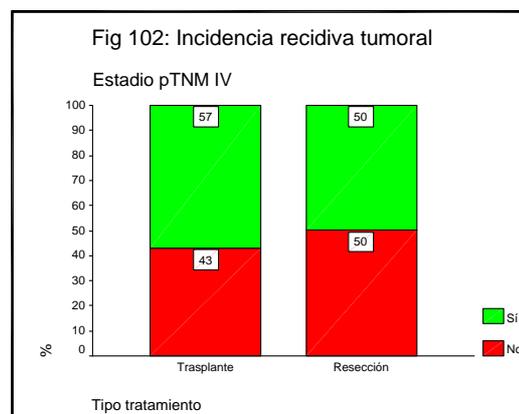
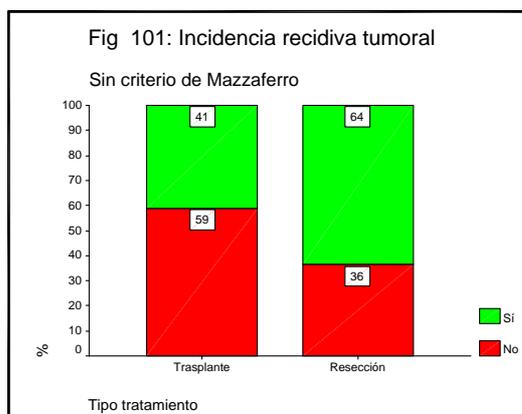
También se observa una mayor incidencia de recidiva tumoral en los pacientes sometidos a un trasplante hepático con tumores moderada o pobremente diferenciados (62,5%), que entre los pacientes sometidos a resección parcial (42,1%), pero sin diferencias significativas ( $p = 0,333$ ) (figura 98).



En los pacientes que presentan invasión vascular (figura 99) tampoco existen diferencias significativas ( $p = 0,530$ ) entre las dos modalidades de tratamiento, aunque la incidencia de recidiva es mayor entre el grupo A (66,7 %) que entre el grupo B (54,5 %). Tampoco se demuestran diferencias significativas ( $p = 0,166$ ) en los pacientes con satelitosis (figura 100), con una incidencia de recidiva en el grupo A del 73,3 % frente al 42,9 % en el grupo B.



En los pacientes que no cumplen los criterios de Mazzaferro no existen diferencias significativas ( $p = 0,112$ ) entre los dos grupos (figura 101), con una incidencia de recidiva del 63,6 % en el grupo A frente a un 41,2 % en el grupo B. Tampoco existen diferencias significativas ( $p = 0,769$ ) en los pacientes con estadio pTNM IVa (figura 102), con incluso mayor incidencia de recidiva entre los pacientes trasplantados (57,1 %) que entre los pacientes con resección parcial (50 %).

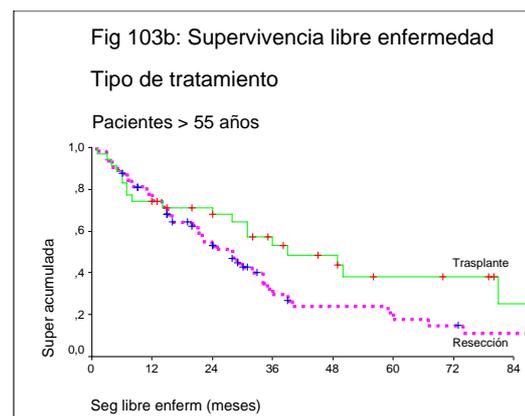
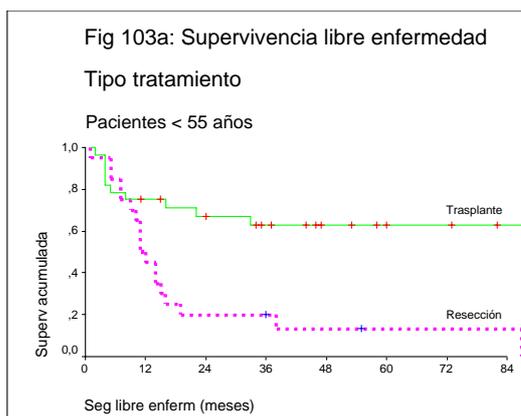


Finalmente, entre los pacientes con tumores solitarios, tumores menores de 5 cms, unilaterales, bien diferenciados, sin invasión vascular y sin satelitis, encapsulados o no, que cumplen los criterios de Mazzaferro, y con estadios pTNM I a III, la incidencia de recidiva tumoral es mayor en el grupo de enfermos con resección parcial que en el grupo de enfermos trasplantados, con diferencias estadísticamente significativas.

### 3.5. Análisis comparativo de la SLE entre las dos modalidades de tratamiento en función de las diferentes variables.

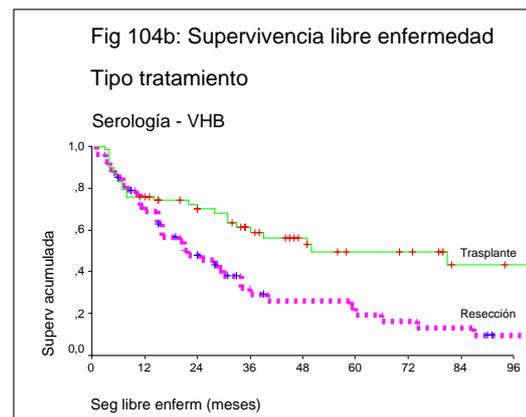
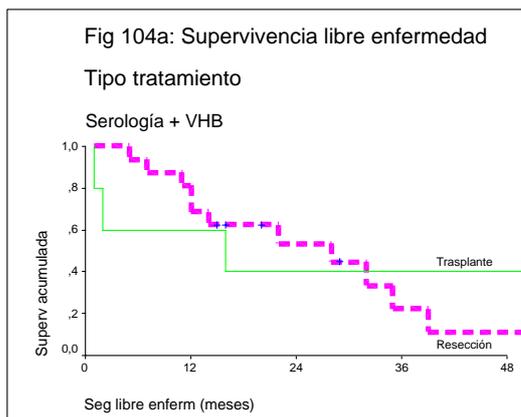
#### 3.5.1. *Variables epidemiológicas, funcionales preoperatorias y operatorias.*

Cuando comparamos la SLE entre las dos modalidades de tratamiento en función de la edad observamos que el trasplante hepático consigue una mayor SLE que la resección parcial (figuras 103a y 103b), aunque en el grupo de pacientes mayores de 55 años estas diferencias no son significativas ( $p = 0,07$ ) con una SLE media en el grupo A de  $36,98 \pm 5,17$  meses (IC95%: 26,84 - 47,13) frente a  $73,68 \pm 17,26$  meses (IC95%: 39,85 - 107,52) en el grupo B, con SLE a 5 años del 17,81 % y 38,27 % respectivamente. Tampoco se alcanzan diferencias significativas ( $p = 0,13$ ). entre los pacientes de sexo femenino, con SLE media de  $119,59 \pm 25,65$  meses (IC95%: 69,32 – 169,87) en el grupo B frente a  $34,39 \pm 7,47$  meses (IC95%: 19,75 – 49,02) en el grupo A, con SLE a 5 años del 59,34 % y 34,01 % respectivamente.

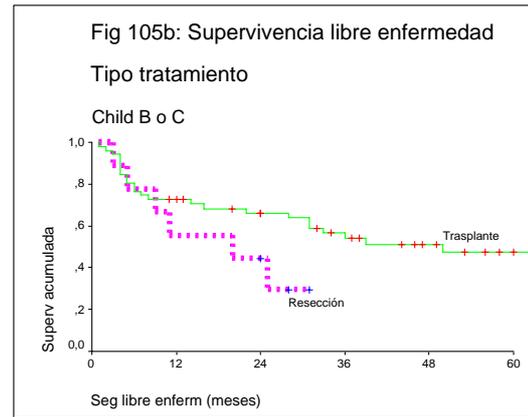
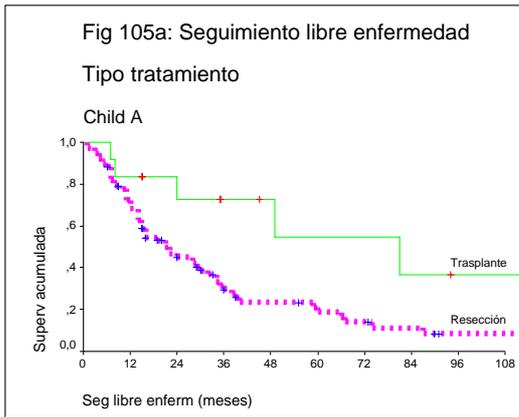


Aunque la SLE es mayor tanto en los pacientes con etiología vírica como no vírica con el trasplante hepático, en los pacientes con etiología no vírica no se alcanzan diferencias significativas ( $p = 0,11$ ). En cuanto al agente viral implicado, comprobamos que no existen diferencias significativas ( $p = 0,75$ ) en la SLE media entre los pacientes

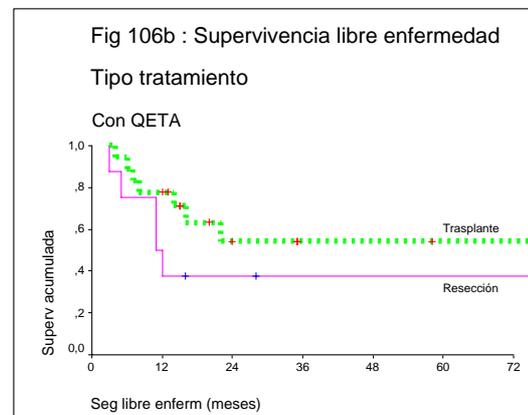
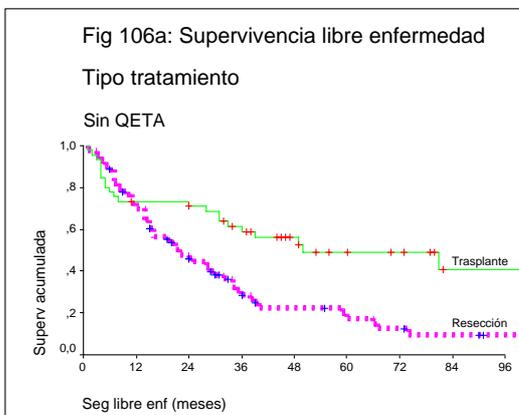
con serología positiva para el VHB (figuras 104a y 104b), con una SLE media de  $26,25 \pm 4,08$  (IC95%: 18,25 - 34,24) en el grupo A frente a  $27,8 \pm 11,99$  meses (IC95%: 4,29 - 51,31) para el grupo B, con SLE a 3 años del 22,32 % y 40 % respectivamente. Entre los pacientes con serología positiva para el VHC las SLE es claramente mayor en el grupo de enfermos trasplantados ( $p = 0,006$ ); sin embargo, aunque existe una fuerte asociación estadística, estas diferencias no llegan a ser significativas entre los pacientes con serología negativa ( $p = 0,08$ ). Por último, en cuanto a la participación del alcohol, la SLE es mayor, con diferencias significativas, tanto en los pacientes en los que el alcohol participa como agente etiológico como en los que no participa.



Aunque entre los pacientes Child A el trasplante hepático alcanza una mayor SLE con diferencias significativas ( $p = 0,029$ ), no es así entre los pacientes Child B o C ( $p = 0,13$ ) (figuras 105a y 105b). Atendiendo a la clasificación de Okuda, la SLE es mayor en el grupo B tanto en los pacientes Okuda I como Okuda II-III con diferencias significativas.



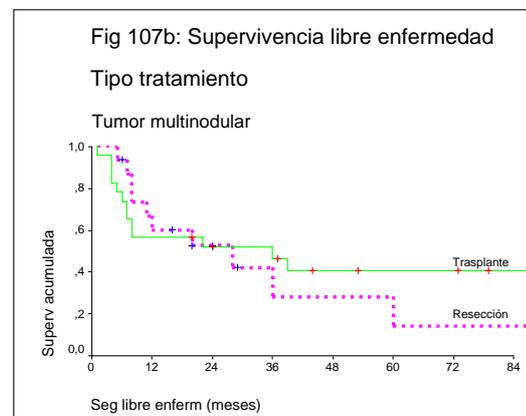
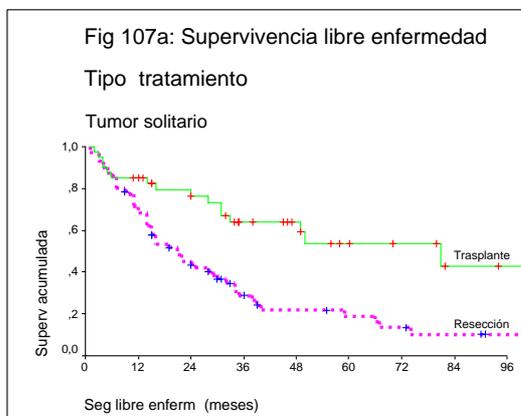
Entre los pacientes en los que no se realiza QETA preoperatoriamente el trasplante hepático consigue una mayor SLE con diferencias significativas ( $p = 0,001$ ); sin embargo, entre los pacientes a los que se les realiza no existen diferencias significativas ( $p = 0,11$ ) con una SLE media en el grupo A de  $37,88 \pm 14,78$  meses (IC95%: 8,91 - 66,84) frente a  $67,48 \pm 14,43$  meses (IC95%: 39,19 - 95,77) en el grupo B, con SLE a 5 años del 37,5 % y 54,32 % respectivamente (figuras 106a y 106b).



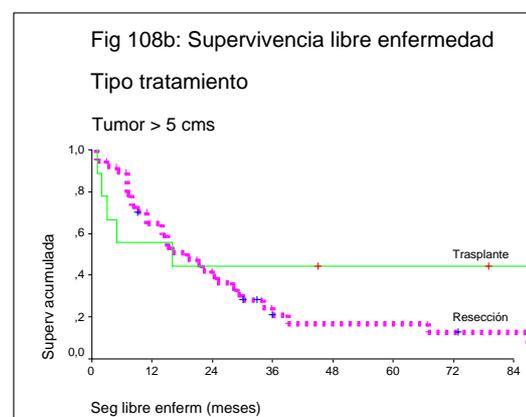
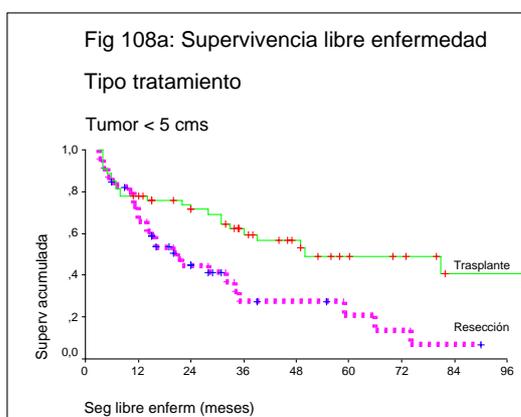
Finalmente, el trasplante hepático consigue una mayor SLE tanto en los pacientes que precisan transfusión como en los que no la precisan, con diferencias significativas.

### 3.5.2. Variables patológicas.

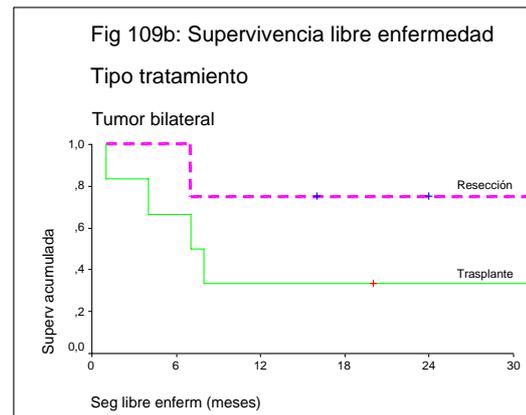
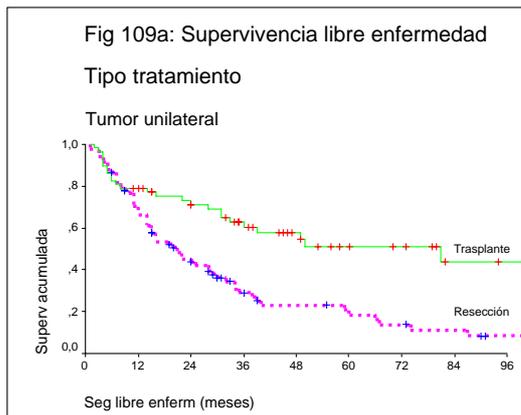
Aunque entre los pacientes con tumores solitarios la SLE es superior en el grupo B, con diferencias significativas ( $p = 0,003$ ); entre los pacientes con tumores multinodulares no existen diferencias significativas ( $p = 0,48$ ) con una SLE media de  $75,25 \pm 18,59$  meses (IC95%: 38,83 - 111,68) en el grupo B frente a  $33,59 \pm 8,71$  meses (IC95%: 16,52 - 50,65) en el grupo A, con SLE a 3 años del 46,63 % y 28,13 % respectivamente (figuras 107a y 107b).



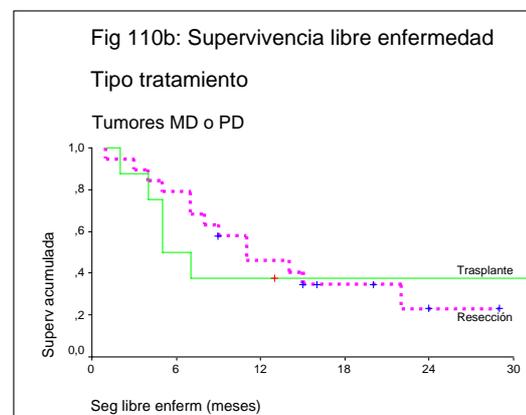
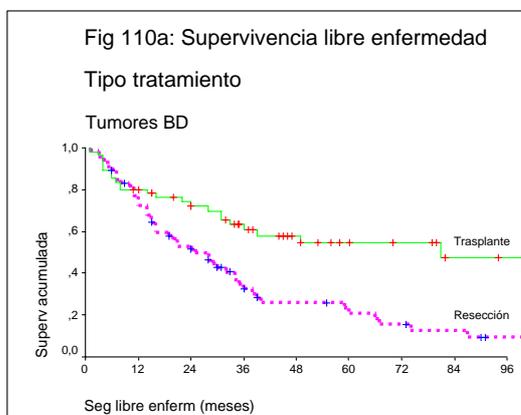
Si comparamos los pacientes con tumores mayores o menores de 5 cm (figuras 108a y 108b), observamos que la SLE es mayor con el trasplante hepático con diferencias significativas entre los menores de 5 cm ( $p = 0,003$ ), pero sin alcanzar diferencias significativas entre los mayores de 5 cm ( $p = 0,25$ ).



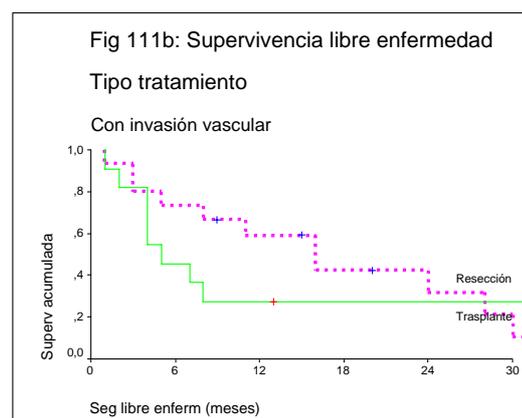
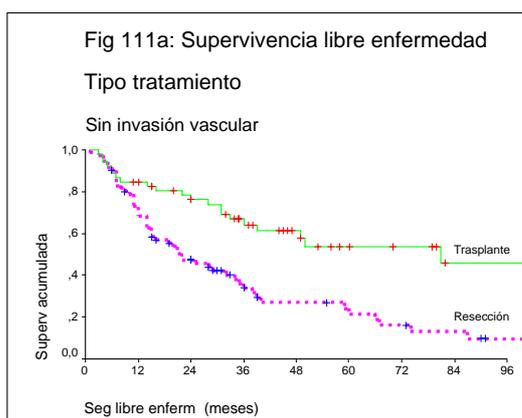
Aunque en los tumores unilaterales la SLE es claramente superior en el grupo B ( $p = 0,0001$ ), observamos que con tumores bilaterales los pacientes del grupo A tienen una SLE media de  $28,75 \pm 8,88$  meses (IC95%: 11,35 - 46,15) frente a  $41,33 \pm 23,48$  meses (IC95%: 0 - 87,34) en el grupo B, con SLE al año del 75% y 33,33 % respectivamente; sin diferencias significativas ( $p = 0,47$ ) (figuras 109a y 109b).



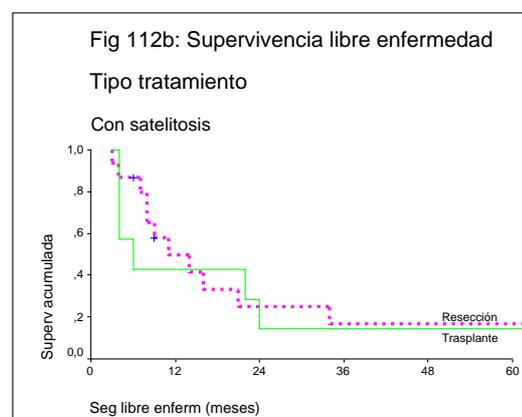
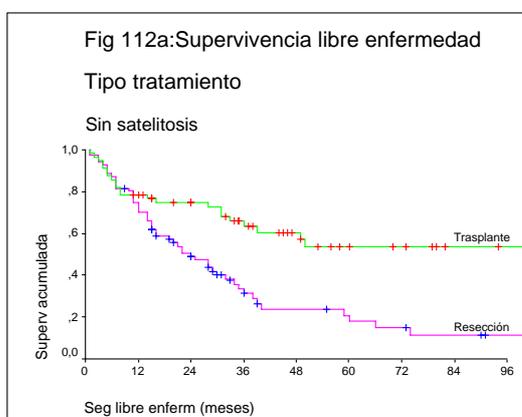
Atendiendo al grado de diferenciación tumoral, también existen diferencias significativas ( $p = 0,0007$ ) entre las dos modalidades de tratamiento en los pacientes con tumores bien diferenciados, pero en los pacientes con tumores moderada o pobremente diferenciados estas diferencias no llegan a ser significativas ( $p = 0,81$ ), con SLE media en los pacientes del grupo B de  $25,94 \pm 10,22$  meses (IC95%: 5,92 - 45,96) frente a  $14,53 \pm 2,30$  meses (IC95%: 10,02 - 19,05) en el grupo A, con SLE a 3 años del 37,5 % y 23,16 % respectivamente (figuras 110a y 110b).



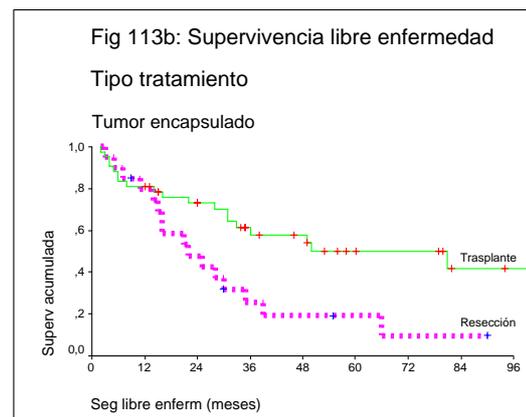
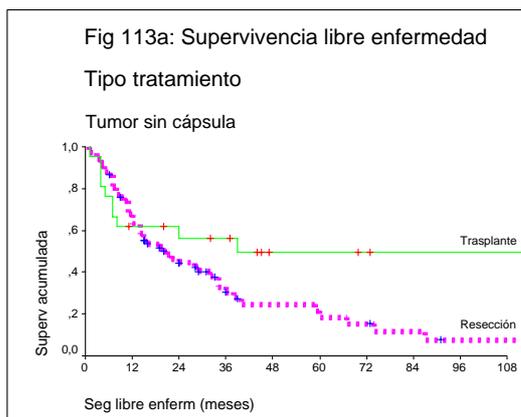
Tampoco observamos beneficio ( $p = 0,78$ ) en la SLE entre los pacientes que presentan invasión vascular (figuras 111a y 111b), con una SLE media en el grupo B de  $28,82 \pm 12,05$  meses (IC95%: 5,20 - 52,43) frente a  $17,13 \pm 3,16$  meses (IC95%: 10,93 - 23,34) en el grupo A, con SLE al año del 27,27 % y 59,26 % respectivamente; mientras que en los pacientes que no presentan invasión vascular las diferencias son claramente significativas ( $p = 0,0002$ ).



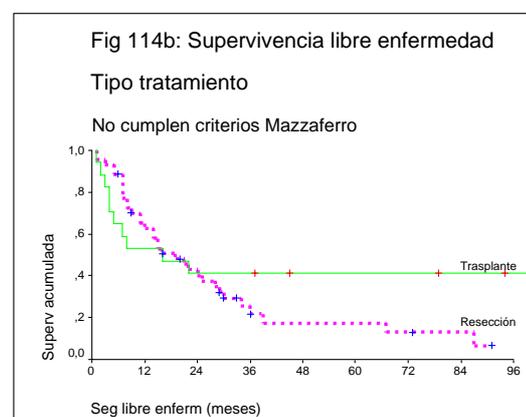
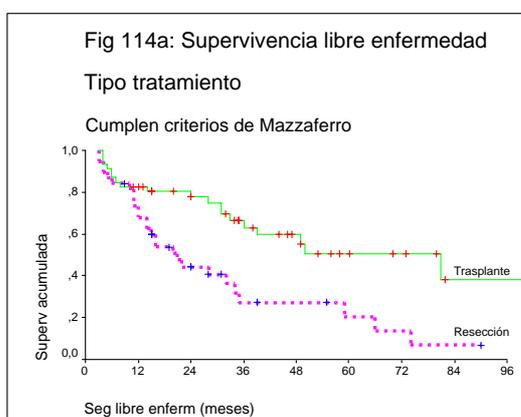
Aunque entre los pacientes sin satelitosis el trasplante hepático consigue una mayor SLE que la resección parcial, con diferencias significativas ( $p = 0,0003$ ); entre los pacientes que presentan satelitosis estas diferencias no son significativas ( $p = 0,67$ ), con una SLE media de  $20,71 \pm 10,58$  meses (IC95%: 0 - 41,45) en el grupo B frente a  $23,41 \pm 7,42$  meses (IC95%: 8,86 - 37,96) en el grupo A, con SLE a 3 años del 14,29 % y 16,51 % respectivamente (figuras 112a y 112b).



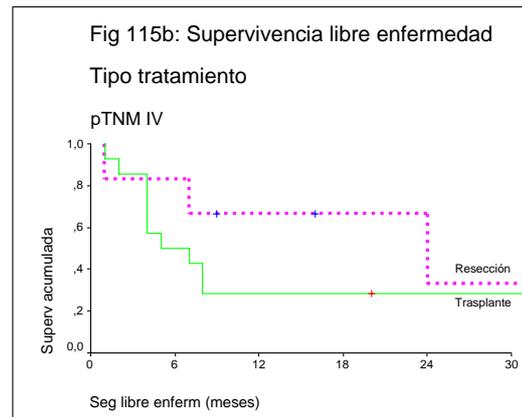
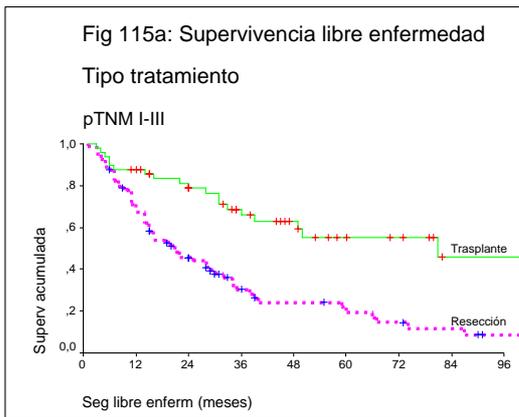
Entre los pacientes con tumores encapsulados el trasplante hepático consigue una mayor SLE, con diferencias significativas ( $p = 0,01$ ); sin embargo, no sucede así en los pacientes con tumores que carecen de cápsula ( $p = 0,1$ ), con una SLE media de  $81,34 \pm 21,20$  meses (IC95%: 39,79 - 122,89) en el grupo B frente a  $33,91 \pm 4,86$  meses (IC95%: 24,39 - 43,43) en el grupo A, con SLE a 5 años del 49,24 % y 18,36 % respectivamente (figuras 113a y 113b).



Por último; si atendemos a los dos sistemas de estadificación que empleamos, los pacientes que cumplen los criterios de Mazzaferro tienen una mayor SLE con el trasplante hepático que con la resección, con diferencias significativas ( $p = 0,001$ ). Sin embargo, estas diferencias no son significativas ( $p = 0,28$ ) entre los pacientes que no cumplen dichos criterios, con SLE media de  $72,59 \pm 20,91$  meses (IC95%: 31,61 - 113,57) en el grupo B frente a  $28,56 \pm 4,63$  meses (IC95%: 19,49 - 37,64) en el grupo A, con SLE a 5 años del 41,18 % y 17,5 % respectivamente (figuras 104a y 104b).



Los pacientes con estadio pTNM I a III tienen una mayor SLE en el grupo B que en el grupo A, con diferencias significativas ( $p = 0,0001$ ); mientras que entre los pacientes con estadio IVa la SLE media es de  $35,93 \pm 13,85$  meses (IC95%: 8,78 - 63,08) para los paciente del grupo B frente a  $21,33 \pm 6,69$  meses (IC95%: 8,23 - 34,44 ) entre los pacientes del grupo A, con SLE al año del 28,57 % y 66,67 % respectivamente, sin diferencias significativas ( $p = 0,66$ ) (figuras 105a y 105b).



## *DISCUSIÓN*

### **1. Epidemiología del CHC.**

Al igual que en todas las series publicadas encontramos una mayor incidencia de CHC entre los varones que entre las mujeres <sup>1,4,7</sup>, con casi un 80 % de varones en los dos grupos (relación V/M de 3,7/1), un poco superior a la publicada por García-Torres en la Comunidad Valenciana, con una relación de 1,9/1<sup>6</sup>. A diferencia de este estudio <sup>6</sup>, la edad media de nuestros pacientes es inferior, con 59 años en el grupo de enfermos resecaos y 54 años en el grupo de enfermos trasplantados.

También coincidiendo con lo observado por otros autores <sup>11</sup>, en la mayoría de nuestros pacientes el CHC asienta sobre un hígado patológico, el 82 % en el grupo de enfermos resecaos y el 100 % en el grupo de enfermos trasplantados; aunque la incidencia de cirrosis hepática es algo inferior que la publicada por García-Torres (98 %) <sup>6</sup>, ya que en el grupo de enfermos resecaos distinguimos casi un 13 % de los pacientes que tienen una hepatitis crónica pero sin llegar al grado de cirrosis hepática.

A diferencia de lo publicado por Anthony <sup>2</sup> y Monto <sup>11</sup>, en donde el principal agente etiológico es el VHB, en nuestra serie, en los dos grupos, el principal agente etiológico es el VHC, en solitario (35,5 % en el grupo de enfermos resecaos y 49,3 % en el grupo de enfermos trasplantados), o en asociación con el alcohol (7,9 % en el grupo de enfermos resecaos y 12,7 % en el grupo de enfermos trasplantados) o con el VHB (5,3 % en el grupo de enfermos resecaos y 2,8 % en el grupo de enfermos trasplantados). Estos datos son coincidentes con otras series españolas, con una mayor preponderancia del VHC frente a otros agentes etiológicos <sup>6</sup>.

## **2. Resección hepática parcial como tratamiento del CHC.**

Como fruto de nuestra experiencia podemos concluir que la resección hepática parcial, en pacientes con CHC sobre un hígado patológico, es posible con una morbimortalidad aceptable. En nuestra serie presentamos una mortalidad postoperatoria global del 6,5 %, coincidente con los datos publicados en otras series quirúrgicas<sup>298,313,338</sup>; sin embargo, con el perfeccionamiento de la técnica quirúrgica y de los cuidados postoperatorios, así como con una mejor selección de los enfermos candidatos a una resección parcial, en los últimos 5 años se ha conseguido reducir de manera importante la mortalidad postoperatoria<sup>339,340,341,342</sup>, hasta el 0 % en nuestra serie.

Sin duda alguna, el principal riesgo de mortalidad postoperatoria lo representa el desarrollo de fallo hepático irreversible, presente en 4 de los 6 pacientes que fallecen en nuestra serie, como es sugerido por autores orientales como Makuuchi<sup>296</sup>. La incidencia de otras complicaciones, médicas o quirúrgicas, si bien es elevada, especialmente el desarrollo de derrame pleural sintomático y la presencia de fugas biliares autolimitadas, no suelen poner en peligro la vida del paciente y se resuelven sin necesidad de una reintervención quirúrgica.

### *2.1. Incidencia de recidiva tumoral.*

Incluyendo tanto la recidiva real como el desarrollo de tumores de novo sobre un hígado cirrótico, la incidencia de recidiva tumoral en nuestra serie es del 62,1 %, con un patrón de recidiva fundamentalmente a nivel intrahepático exclusivo (70,4 %) o asociado a recidiva extrahepática (13 %). Destacamos, igualmente, dentro de la localización extrahepática la alta frecuencia de afectación pulmonar y ósea. Todos estos

datos son coincidentes con lo publicado por otros autores <sup>313,314,343,350,351,352</sup>, y define el potencial de un CHC de presentar recidiva tumoral, fundamentalmente por el desarrollo de nuevos tumores a nivel intrahepático, sobre un hígado patológico, que por recidiva real en el lugar donde se practicó la resección quirúrgica. También es interesante comprobar, coincidiendo con otras series <sup>111,315,343,349,354</sup>, que un alto porcentaje de estas recidivas ocurren precozmente, durante el primer año tras el tratamiento aplicado (un 43,4 % en nuestra serie); lo cual nos da, de nuevo, una idea del alto potencial de recidiva de este tumor maligno.

## *2.2. Mortalidad tardía y supervivencia a largo plazo.*

Evidentemente el desarrollo de recidiva tumoral constituye la principal causa de mortalidad durante el período de seguimiento (casi un 80 % en nuestra serie). Sin embargo, no podemos olvidar, que hasta un 15 % de los pacientes en nuestra serie, y hasta un 20 % en otras <sup>349</sup>, fallecen por el desarrollo de insuficiencia hepática en el seno de un empeoramiento de la enfermedad hepática de base. Por todo ello, debido a la alta incidencia de recidiva tumoral y al empeoramiento funcional tras la resección quirúrgica que presentan muchos pacientes, el potencial de curación que puede ofertar la resección parcial a un paciente con un CHC sobre un hígado cirrótico es limitado.

Con una supervivencia bruta al final del estudio del 36,8 %, en nuestra serie encontramos una supervivencia actuarial a 1, 3 y 5 años del 83,4 %, 48,8 % y 34,6 % respectivamente, similar a lo publicado por autores como Makuuchi <sup>310</sup>, Poon <sup>355</sup>, Hanazaki <sup>313</sup> y Wayne <sup>356</sup>. Pero, ya que el objetivo de nuestro tratamiento es conseguir la curación del paciente (que viva y que no presente recidiva tumoral), si en lugar de la supervivencia actuarial analizamos la supervivencia libre de enfermedad (considerando

todos los pacientes que fallecen y todos aquellos que presentan recidiva tumoral falleciendo o no), ésta desciende hasta el 66,84 %, 28,8 % y el 18,3 % al 1, 3 y 5 años respectivamente, de nuevo similar a lo observado por otros grupos<sup>310,313,355</sup>. Estos datos, de nuevo nos confirman el papel limitado de la resección hepática parcial en conseguir la curación de un paciente con un CHC sobre un hígado cirrótico.

### *2.3. Análisis de factores pronósticos.*

Con la intención de encontrar aquellos pacientes que serían mejores candidatos para una resección parcial, en términos de alcanzar una mayor supervivencia con una menor incidencia de recidiva tumoral realizamos un análisis comparativo de la supervivencia actuarial, la supervivencia libre de enfermedad y la incidencia de recidiva tumoral en función de las diferentes variables epidemiológicas, funcionales, operatorias, postoperatorias e histológicas.

#### **2.3.1. Edad del paciente.**

Aunque Poon no encuentra diferencias en función de la edad<sup>392</sup>; en nuestra serie, coincidiendo con lo publicado en un estudio oriental<sup>393</sup>, encontramos de manera significativa una peor supervivencia (13 % vs 42 % a 5 años) en los pacientes menores de 55 años (cuando comparamos los pacientes menores de 55 años con los mayores de 55 años) con una mayor incidencia de recidiva tumoral (80 % vs 55,4 %) y peor supervivencia libre de enfermedad (20 % vs 29,4 a 5 años). Podríamos explicar este peor pronóstico en los pacientes más jóvenes por la presencia de tumores de mayor tamaño (un 52,6 % tienen tumores mayores de 8 cm frente a un 16,9 % en los pacientes

mayores) y la mayor incidencia de la modalidad fibrolamelar (25 % vs 1 %); por otro lado, la menor incidencia de hepatopatía en los pacientes más jóvenes (65 % vs 87 %) hace que los pacientes no hayan sido sometidos a programas de “screening” y los tumores sean descubiertos en estadios más avanzados (un 73,7 % vs a un 46,2 % no cumplen los criterios de Mazzaferro <sup>122</sup>).

### **2.3.2. Hepatopatía y agentes etiológicos.**

No encontramos una relación entre la presencia de una hepatopatía de base en el paciente con CHC y una peor supervivencia o supervivencia libre de enfermedad, como se describe en la literatura <sup>352,367,369,370,371</sup>. Más bien al contrario, encontramos una significativa peor supervivencia en los pacientes sin hepatopatía de base (17,6 % vs 29,7 % a 5 años) con una mayor incidencia de recidiva tumoral (76,5 % vs 58,8 %), aunque la supervivencia libre de enfermedad es similar (19,6 % vs 17,3 %). Este peor pronóstico de los pacientes sin hepatopatía de base podría deberse a una mayor necesidad de realizar resecciones hepáticas mayores en estos pacientes (88,2 % vs 39,5 %) con mayor proporción de pacientes necesitando transfusión sanguínea durante la intervención (76,5 % vs 39,5 %), al presentar tumores de mayor tamaño (un 62,5 % tienen tumores mayores de 8 cm frente a un 16,9 % en los pacientes con hepatopatía de base). Además estos pacientes son más jóvenes (un 43,8 % son menores de 55 años frente a un 17,8 % en los pacientes con hepatopatía) y tienen mayor incidencia de tumores fibrolamelares (23,5 % vs 2,7 %) y de satelitosis (29,4 % vs 13,2 %). A diferencia de lo descrito por Poon <sup>366</sup>, no encontramos diferencias en función de si esta enfermedad hepática es una hepatitis crónica o una cirrosis ya establecida.

En cuanto a la etiología de la enfermedad hepática, en la literatura existen datos discordantes del papel pronóstico de la etiología por VHB, como factor de riesgo de recidiva tumoral<sup>359</sup> o como factor de buen pronóstico<sup>360</sup>. Por otro lado la participación del VHC parece asociarse con un peor pronóstico<sup>360,361,362,363,364</sup>. Sin embargo, en nuestra serie no hemos observado diferencias en función del agente viral implicado (en solitario o en asociación) o de la participación del alcohol. La asociación del alcohol con un agente viral sí se relaciona con una peor supervivencia y supervivencia libre de enfermedad (0 % a los 3 años en ambos casos); aunque, por otro lado, la incidencia de recidiva tumoral es menor (25 % vs 72,7 %), debiéndose el recorte en la supervivencia a una mayor mortalidad por recidiva de la hepatopatía (42,9 % vs 14,7 %) y por causas médicas (28,6 % vs 2,9 %).

### **2.3.3. Estadio funcional.**

En nuestra experiencia, la situación funcional del paciente no tiene una clara influencia en la evolución a largo plazo, como sugieren otros trabajos<sup>355,356</sup>, ya que no hemos encontrado diferencias en función del estadio funcional de Child-Pugh o de las cifras de bilirrubina preoperatoria, o de la presencia de ascitis. Sin embargo, sí encontramos diferencias teniendo en cuenta la clasificación de Okuda, con una peor supervivencia y supervivencia libre de enfermedad en los estadios II y III, aunque sin un aumento significativo en la incidencia de recidiva tumoral.

En algunos pacientes que se van a someter a una resección hepática parcial, aunque no de manera sistemática, dentro del estudio funcional preoperatorio hemos realizado el test de retención de verde de indocianina. Sin embargo, aunque las conclusiones no pueden ser fiables al ser limitada la experiencia, considerando como

valor normal una retención a los 15 minutos inferior al 15 %, no encontramos diferencias entre aquellos pacientes que tenía cifras consideradas normales y aquellos con una retención superior al 15 % a los 15 minutos ni en la supervivencia, supervivencia libre de enfermedad ni en la incidencia de recidiva tumoral, como ha sido sugerido por otros autores <sup>313,349,381,394</sup>.

#### **2.3.4. Cifra de AFP preoperatoria.**

Al igual que lo descrito por otros autores <sup>396,397</sup>, un nivel de AFP preoperatoria elevado se asocia con una peor supervivencia (22,6 % vs 38,3 % a 5 años) y supervivencia libre de enfermedad (9,6 % vs 25,5 % a 5 años), aunque sin observar un claro aumento en la incidencia de recidiva tumoral (61,5 % vs 57,1 %); estableciendo como punto de corte los 10 ng/ml. En los pacientes con un valor mayor de 200 ng/ml hemos encontrado una relación con la presencia de invasión vascular (44,4 % vs 9,6 %), presencia de tumores moderada o pobremente diferenciados (44,4 % vs 16 %), mayor tamaño tumoral (94,4 % mayores de 3 cm vs 79,6 %) y mayor incidencia de tumores sin cápsula (89 % vs 71 %); y, por lo tanto, podemos afirmar que una cifra preoperatoria de AFP superior a 200 ng/ml es un importante factor pronóstico ya que se asocia a factores patológicos desfavorables. Esta relación del nivel de AFP con la presencia de invasión vascular confirma lo ya evidenciado en los trabajos de Tsai y Chau <sup>387,388</sup>.

#### **2.3.5. QETA preoperatoria.**

No encontramos ningún beneficio (ni en la supervivencia ni en la incidencia de recidiva tumoral) con la realización de QETA preoperatoriamente, quizás por el bajo

número de pacientes en que se realizó (9 pacientes, 9,7 %). Más bien al contrario, al igual que lo observado por otros autores <sup>298,424</sup>, existe una disminución en la supervivencia y supervivencia libre de enfermedad, aunque sin llegar a ser significativa, en aquellos pacientes en los que se empleó, aunque por el escaso número de pacientes no podemos ser concluyentes en cuanto al empleo de la QETA preoperatoriamente.

### **2.3.6. Técnica quirúrgica y transfusión.**

Coincidiendo con lo publicado en otras series <sup>374,375,377</sup> no hemos encontrado ningún beneficio con la realización de una resección hepática mayor frente a la realización de una resección hepática menor (segmentectomía, subsegmentectomía o tumorectomía) y, por lo tanto, abogamos por resecciones limitadas que preserven la mayor cantidad posible de hígado sano, para así evitar el desarrollo de insuficiencia hepática postoperatoria. En cuanto a la técnica quirúrgica empleada, observamos una peor supervivencia (25,9 % vs 40 % a 5 años), peor supervivencia libre de enfermedad (9,7 % vs 23,1 % a 5 años) y mayor incidencia de recidiva tumoral (74,2 % vs 55,4 %) en los pacientes en los que se emplea el pinzamiento hiliar intermitente durante la fase de sección parenquimatosa (maniobra de Pringle), como ya había sido sugerido por cirujanos orientales <sup>313,378</sup>; con peores resultados cuando la duración total de dicha maniobra es mayor de 15 minutos, aunque sin diferencias significativas.

Se ha sugerido en la literatura que la necesidad de transfusión sanguínea perioperatoriamente puede condicionar los resultados a largo plazo <sup>313,318,319,320</sup>. En nuestro estudio no hemos observado diferencias en la supervivencia y en la supervivencia libre de enfermedad en función de la necesidad o no de transfusión durante el acto operatorio, pero sí encontramos una significativa mayor incidencia de

recidiva tumoral entre los pacientes transfundidos (74,4 %) que entre los no transfundidos (52,1 %).

De todo lo expuesto anteriormente, en cuanto a la técnica quirúrgica, consideramos que deben realizarse resecciones hepáticas limitadas (con la finalidad de preservar la mayor cantidad de parénquima sano posible) y con una técnica depurada y cuidadosa, minimizando las pérdidas hemáticas, y evitando así el empleo de clampaje hiliar y la transfusión de hematíes perioperatoriamente.

Curiosamente, sin haber encontrado referencias en la bibliografía al respecto, observamos una peor supervivencia en los pacientes en los que se emplea el CUSA durante la transección parenquimatosa (25,6 % a 5 años) que en los que no se emplea (37,8 % a 5 años), sin encontrar diferencias significativas en la incidencia de recidiva tumoral y en la supervivencia libre de enfermedad. Quizás esto sea expresión de la mayor complejidad quirúrgica en los pacientes en los que se emplea el CUSA.

### **2.3.7. Tamaño tumoral, número de nódulos y localización.**

Al igual que lo demostrado por otros autores <sup>294,338,355,361,381,382</sup>, el tamaño tumoral constituye un importante factor pronóstico, y así hemos comprobado una significativa mayor incidencia de recidiva tumoral en los pacientes con tumores mayores de 5 cm (73 % vs 52,2 %) y una peor supervivencia y supervivencia libre de enfermedad en los pacientes con tumores mayores de 3 cm (24,34 % y 14,97 % a los 5 años, respectivamente). Sin embargo, a diferencia de lo sugerido en otras series <sup>352,355,382</sup>, en nuestra serie no conseguimos demostrar la influencia del número de nódulos en los resultados a largo plazo.

En nuestra experiencia, la presencia de un tumor bilateral no condiciona significativamente los resultados a largo plazo, como lo sugerido por Figueras et al <sup>298</sup>, consiguiendo un 75 % de supervivencia a los 3 años. Por lo tanto, consideramos, al igual que Liu <sup>385</sup>, que la presencia de afectación bilateral no es una contraindicación para indicar la resección hepática.

### **2.3.8. Presencia de invasión vascular.**

Coincidiendo con lo observado en la mayoría de las series <sup>111,294,298,313,338,352,354,355,361,381,382,386</sup>, la presencia de invasión vascular (macroscópica y microscópica) es un factor pronóstico importante, condicionando de manera significativa tanto la supervivencia (36 % a 3 años) como la supervivencia libre de enfermedad (0 % a 3 años), y originando una mayor incidencia de recidiva tumoral; frente a los pacientes que no la presentan.

### **2.3.9. Presencia de cápsula y satelitosis.**

No hemos conseguido diferencias significativas atendiendo a otros factores histológicos como la presencia de cápsula tumoral y la presencia de nódulos satélites, aunque los pacientes con satelitosis tienen una peor supervivencia y supervivencia libre de enfermedad (15,5 % y 16 % a 5 años respectivamente) y una mayor incidencia de recidiva tumoral (73,3 %), como había sido comprobado previamente por otros autores <sup>294,298,355</sup>. Por ello consideramos que sería importante, con implicaciones pronósticas, el diagnóstico preoperatorio de estos nódulos satélites. El empleo de la ecografía

intraoperatoria puede jugar un papel importante en este sentido, detectando nuevos tumores y condicionando la intervención a realizar <sup>316,317</sup>.

#### **2.3.10. Grado de diferenciación histológica.**

Coincidiendo con lo publicado por Gouillat <sup>349</sup>, y a diferencia de lo encontrado por el grupo de Brennan <sup>382</sup>, los tumores con un grado de diferenciación histológica moderado o pobre, cuando se comparan con los tumores bien diferenciados, tienen una significativa peor supervivencia (11,6 % a 5 años) y supervivencia libre de enfermedad (0 % a 5 años), aunque no hemos conseguido demostrar su influencia en la incidencia de recidiva tumoral.

#### **2.3.11. Estadio tumoral.**

Aunque los pacientes con estadio tumoral pTNM UICC <sup>105</sup> IV tienen una clara peor supervivencia (31 % a 3 años) y supervivencia libre de enfermedad (0 % a 3 años), al igual que lo expresado en otras series <sup>313,355</sup>; las diferencias respecto a los otros estadios no llegan a alcanzar significación estadística. Tampoco encontramos correlación entre los estadios intermedios y los resultados a largo plazo. Por lo tanto, como ya sugieren otros autores <sup>391,111</sup>, consideramos que el sistema de estadificación pTNM de la UICC <sup>105</sup> no es eficaz para predecir la evolución a largo plazo del paciente, ya que en los mismos estadios incluye pacientes con características histológicas diferentes, que por sí solas juegan un importante papel pronóstico.

#### **2.3.12. Margen quirúrgico.**

Por último, atendiendo a las variables histológicas, no hemos conseguido demostrar, coincidiendo con lo publicado<sup>312,313,314</sup>, la influencia del margen quirúrgico en los resultados a largo plazo, aunque agrupando los pacientes con un margen quirúrgico libre y menor de 1 cm frente a los que tienen un margen superior a 1 cm, estos últimos tienen una menor incidencia de recidiva tumoral (50 %). Consideramos, por lo tanto, que si es posible habría que conseguir un margen de seguridad de al menos 1 cm, pero debemos de tener en cuenta, que la mayor parte de las recidivas tumorales no ocurren en el lugar de la resección previa sino que son debidas al desarrollo de tumores de novo ocasionado por el potencial de malignización del hígado cirrótico<sup>313,314,343,350,351,352</sup>, por lo que es discutida la influencia real del margen quirúrgico en la incidencia de recidiva tumoral.

### **3. Papel del trasplante hepático en el tratamiento del CHC.**

La segunda parte de nuestro estudio consiste en el análisis de los pacientes con CHC sometidos a un trasplante hepático ortotópico, tratando de determinar los factores pronósticos que condicionarían los resultados a largo plazo. A la hora de interpretar los resultados debemos tener en cuenta que nuestra experiencia se desarrolla desde el año 1986 y, por lo tanto, inicialmente se ofertó el trasplante hepático a pacientes con tumores de gran tamaño que no eran resecables. Posteriormente, al igual que lo ocurrido en todos los grupos de trasplante, hemos aplicado esta modalidad terapéutica a pacientes con tumores menores considerando como válidos los criterios de selección de Mazafferro<sup>122</sup> (pacientes con un tumor solitario no mayor de 5 cm o pacientes con no más de 3 nódulos y ninguno de ellos mayor de 3 cm en diámetro).

### *3.1. Incidencia de recidiva tumoral.*

A diferencia de lo que observamos en el grupo de pacientes sometidos a una resección parcial, los pacientes que son sometidos a un trasplante hepático como tratamiento de su CHC presentan una incidencia de recidiva tumoral inferior (19 %, 12 de los 63 pacientes seguidos), con un seguimiento medio libre de enfermedad de 42 meses. Estos datos son coincidentes con lo publicado en la literatura, una vez que se aplican los criterios de selección adecuados <sup>440,441,442,443</sup>.

Al igual que en el grupo de enfermos reseçados la recidiva tumoral ocurre muy precozmente, un 75 % antes del primer año tras el trasplante hepático. Sin embargo, sí es diferente el patrón de recidiva tumoral: en los 12 pacientes que presentan recidiva tumoral ésta ocurre a nivel extrahepático (el órgano más frecuentemente afectado es el pulmón); y, únicamente en 4 pacientes, coincidiendo con la recidiva extrahepática, se presenta también recidiva a nivel hepático.

Por último destacamos que los pacientes que presentan recidiva tumoral no suelen ser subsidiarios de tratamiento curativo, sólo aplicado en 2 pacientes (resección quirúrgica) en nuestra serie, debido a la presencia de recidiva sistémica, siendo candidatos únicamente a tratamiento sintomático.

### *3.2. Mortalidad tardía y supervivencia a largo plazo.*

Como ya ha sido publicado <sup>469</sup>, de forma global la supervivencia bruta de nuestra serie de 71 pacientes trasplantados por CHC es del 54 % al final del período de estudio, con una supervivencia media de 95 meses y una supervivencia actuarial a 1, 3 y 5 años del 79,4 %, 61 % y 50,3 %, cifras muy superiores a las obtenidas en el grupo de

enfermos resecaados, y coincidentes de nuevo con otras series de trasplante  
436,437,438,439,440,441,442,443

Evidentemente, la presencia de recidiva tumoral constituye la principal causa de mortalidad tardía; sin embargo, es importante destacar que un 27,6 % de las muertes (8/29 pacientes) se deben a causas médicas no relacionadas ni con la recidiva tumoral ni con la recidiva de la hepatopatía basal. Por lo tanto, quizás mejorando los cuidados de estos pacientes podríamos mejorar la supervivencia a largo plazo. Por otro lado, y debido a que la principal causa de hepatopatía es la cirrosis postnecrótica por el VHC, hasta un 20,7 % de las muertes (6/29) se deben a recidiva de la enfermedad hepática de base.

### *3.3. Análisis de factores pronósticos.*

#### **3.3.1. Agente etiológico.**

Aunque, coincidiendo con lo publicado por Herrero <sup>452</sup>, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia y en la supervivencia libre de enfermedad en función del agente etiológico implicado, los pacientes con una cirrosis hepática de etiología vírica tienen una mayor incidencia de recidiva tumoral (25 %). Igualmente, como ya publicaba Hemming <sup>438</sup>, no hemos podido demostrar diferencias significativas en función de la participación o no del VHC, aunque existe una mayor tendencia a presentar recidiva tumoral en aquellos pacientes con serología positiva para el VHC. También hemos observado, pero sin diferencias significativas, una mayor incidencia de recidiva tumoral y peor supervivencia en los pacientes que presentan serología positiva para el VHB, aunque no hemos comparado, como realiza

Hemming en su estudio <sup>438</sup>, si este peor pronóstico desaparece en los pacientes que reciben tratamiento con lamivudina.

### **3.3.2. Edad, sexo, estadio funcional y cifra de AFP preoperatoria.**

Otras variables clínicas como la edad, sexo y estadio funcional no han mostrado diferencias significativas en los resultados a largo plazo. Aunque no hemos encontrado diferencias en la supervivencia y la supervivencia libre de enfermedad en función del nivel sanguíneo de AFP preoperatorio, como sugieren otros autores <sup>449</sup>, hemos observado una significativa mayor incidencia de recidiva tumoral en los pacientes con niveles preoperatorios de AFP mayores a 200 ng/ml (42,9 % vs 12,5 %), lo que nos sugiere que la AFP podría ser un indicador preoperatorio de la agresividad tumoral.

### **3.3.3. Empleo de QETA preoperatoriamente.**

Un aspecto bastante debatido en la literatura es la utilidad del empleo de la quimioembolización transarterial preoperatoriamente con la finalidad de limitar el crecimiento tumoral durante el tiempo de espera al trasplante hepático en vistas a conseguir mejores resultados a largo plazo <sup>122,216,446,454,457,458</sup>. En este sentido no hemos observado mejoras significativas en la supervivencia e incidencia de recidiva tumoral en los pacientes en los que se ha empleado, coincidiendo con lo publicado por otros autores <sup>454,122,216</sup>. Aunque los resultados tampoco alcanzan significación estadística ( $p = 0,2$ ), si excluimos los pacientes con un tumor incidental, en aquellos en los que no se emplea la QETA preoperatoriamente existe una mayor tendencia a presentar recidiva tumoral (36 % vs 17 %). Atendiendo a estos resultados consideramos que el empleo de la

quimioembolización de forma preoperatoria debe individualizarse en función de las características tumorales del paciente y del tiempo previsible que el paciente va a permanecer en la lista de espera, y quizás, la mejor forma de limitar el crecimiento tumoral sería el acortar el tiempo en lista de espera.

#### **3.3.4. Tamaño tumoral, número de nódulos.**

Queda ampliamente reflejado en la literatura la influencia del número de nódulos y del tamaño tumoral en los resultados a largo plazo <sup>6,122,123,445,446,447,448,449,450</sup>. En nuestra serie no hemos encontrado diferencias significativas en la supervivencia; sin embargo, si atendemos a la incidencia de recidiva tumoral y a la supervivencia libre de enfermedad podemos comprobar una clara mayor incidencia de recidiva tumoral (57,1 % vs 14,3 %) en los pacientes que tienen más de 3 nódulos tumorales, como había sido sugerido por Bismuth <sup>445,446</sup>, Mazzaferro <sup>122</sup> y otros autores <sup>6,449,450</sup>.

Igualmente observamos cómo el tamaño del nódulo de mayor tamaño tiene un claro impacto en la incidencia de recidiva tumoral, con mayor incidencia en los pacientes con tumores mayores de 3 cm (29 % vs 9,4 %) y especialmente con tumores mayores de 5 cms(44,4 % vs 14,8 %) coincidiendo con lo publicado por Klintmalm <sup>447,448</sup>, Bismuth <sup>445,446</sup>, Mazzaferro <sup>122</sup> y otros <sup>449,450</sup>.

Si agrupamos estas dos variables patológicas en los criterios de selección de Mazzaferro <sup>122</sup>, observamos, al igual que el autor, que los pacientes que no cumplen estos criterios tienen una significativa mayor incidencia de recidiva tumoral (41,2 % vs 10,9 %), con una tendencia a una peor supervivencia y supervivencia libre de enfermedad. Consideramos, por lo tanto, que estos criterios continúan siendo válidos a la hora de seleccionar a los pacientes con CHC candidatos a un THO.

### 3.3.5. Presencia de invasión vascular.

Coincidiendo con lo publicado en la literatura, la presencia de invasión vascular condiciona de manera importante la supervivencia y la incidencia de recidiva tumoral <sup>437,438,441,443,447,448,449,451,452</sup>. Así, en nuestra serie, los pacientes con invasión vascular macroscópica tienen una significativa peor supervivencia (14,3 % vs 54,7 % a 5 años), mayor incidencia de recidiva tumoral (71,4 % vs 17,5 %) y peor supervivencia libre de enfermedad (14,3 % vs 53,2 % a 5 años). Un aspecto importante sería el diagnóstico preoperatorio de esta invasión vascular, para así limitar la indicación del THO. En este sentido y coincidiendo con lo publicado por Jonas <sup>451</sup> y Hemming <sup>438</sup>, hemos observado una mayor incidencia de invasión vascular en los pacientes con tumores mayores de 5 cm y en los pacientes con tumores moderada o pobremente diferenciados. Por ello parece lógico establecer como límite de tamaño tumoral los 5 cm (factor pronóstico por sí mismo y por asociarse con una mayor incidencia invasión vascular). Dado que el grado de diferenciación histológica se asocia con la presencia de invasión vascular, podríamos pensar en la utilidad de la biopsia percutánea preoperatoria. Sin embargo, de acuerdo con Hemming <sup>438</sup>, la biopsia percutánea no está exenta de riesgos como el desarrollo de complicaciones y, sobre todo, de diseminación peritoneal y en el trayecto de punción y; dado que, por otro lado, casi un 90 % son tumores bien diferenciados y, que hemos demostrado una cierta asociación entre el tamaño tumoral y el grado de diferenciación, con una mayor proporción de tumores moderada y pobremente diferenciados entre los pacientes con tumores mayores de 5 cm, no consideramos indicado el empleo de la biopsia percutánea preoperatoriamente. Por lo tanto, tanto para evitar la presencia de invasión vascular y de tumores moderada y pobremente diferenciados, parece lógico limitar el tamaño tumoral en 5 cm.

### **3.3.6. Presencia de cápsula tumoral, satelitosis y adenopatías afectadas y localización del tumor.**

Aunque no hemos encontrado diferencias significativas en la supervivencia o supervivencia libre de enfermedad en los pacientes sin cápsula tumoral, sí hemos encontrado una mayor incidencia de recidiva tumoral (33,3 % vs 11,9 %) como ya habían evidenciado Iwatsuki et al <sup>107</sup>.

Igualmente, la presencia de nódulos satélites ensombrece el pronóstico, con una significativa peor supervivencia (28,6 % vs 52,8 % a 5 años), peor supervivencia libre de enfermedad (14,3 vs 53,6 a 5 años) y mayor incidencia de recidiva tumoral (42,9 % vs 16,1 %), como también es recogido por un estudio multicéntrico español publicado por Figueras et al <sup>449</sup>.

Como observaba Iwatsuki et al en su estudio <sup>107</sup>, la afectación bilateral también se asocia con una peor supervivencia y supervivencia libre de enfermedad y con una significativa mayor incidencia de recidiva tumoral (66,7 % vs 14 %).

Por lo tanto, estos factores podrían ayudarnos a seleccionar los pacientes que serían candidatos a un trasplante hepático, pero el principal problema es que la ausencia de cápsula y la presencia de nódulos satélites sólo son diagnosticados durante el examen histológico de la pieza. En el futuro, con el perfeccionamiento de las técnicas de imagen, podríamos alcanzar el diagnóstico preoperatorio de estos factores patológicos de mal pronóstico, limitando así las indicaciones de trasplante hepático. Sí podríamos limitar, por el contrario, la indicación ante la presencia de una afectación bilateral debido al claro peor pronóstico.

No hemos podido estudiar el papel pronóstico de la presencia de ganglios linfáticos metastásicos, sugerido por otros autores <sup>447,448,452</sup>, ya que no se han identificado en el examen histológico de ninguno de nuestros pacientes.

### **3.3.7. Estadio tumoral.**

Por último, agrupando todas las variables patológicas en la clasificación pTNM de la UICC <sup>105</sup>, encontramos una significativa peor supervivencia en los pacientes con estadio tumoral pTNM IV comparado con los estadios I-III agrupados (28,6 vs 57 a 5 años), con una peor supervivencia libre de enfermedad (28,6 % vs 55,2 % a 5 años) y una significativa mayor incidencia de recidiva tumoral (57,1 % vs 8,2 %), coincidiendo con la experiencia de otros autores <sup>438,450,452,453</sup>. Sin embargo, al igual que otros <sup>106,438</sup>, no hemos encontrado una clara correlación entre los estadios intermedios (I, II y III) y la evolución a largo plazo de los pacientes. Es importante, por tanto, una correcta estadificación del paciente para limitar la indicación de trasplante en los pacientes con estadio pTNM IV debido al claro peor pronóstico de estos pacientes.

### **3.3.8. Hallazgo incidental.**

En nuestra experiencia, aunque el hallazgo incidental de un CHC en la pieza de hepatectomía tras el THO se asocia con una mejor supervivencia y supervivencia libre de enfermedad, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas; aunque sí existe una menor incidencia de recidiva tumoral (4,3 % vs 25,5 %).

#### 4. Resección parcial versus trasplante hepático.

Es difícil encontrar en la literatura trabajos que comparen los resultados a largo plazo en los pacientes con CHC tratados mediante THO o resección parcial. Por otro lado, los grupos suelen ser heterogéneos y tratados en diferentes épocas, y, por lo tanto, es difícil establecer conclusiones de qué modalidad terapéutica es la más adecuada para un paciente con CHC. Tratando de esclarecer esta pregunta, una vez analizada nuestra experiencia con resección parcial y con THO aisladamente, hemos tratado de comparar los dos grupos, primero de manera global, y después en función de aquellas variables pronósticas en las que los dos grupos de pacientes no eran homogéneos.

##### *4.1. Supervivencia actuarial e incidencia de recidiva tumoral.*

En estudios anteriores de Iwatsuki <sup>470</sup>, Bismuth <sup>445,446</sup>, Figueras <sup>441</sup>, Pichlmayr <sup>440</sup> y Yamamoto <sup>471</sup>, comparando de manera global las dos modalidades terapéuticas, no obtienen diferencias significativas en cuanto a la supervivencia, aunque sí existe una tendencia a una mejor supervivencia con el THO. Por otro lado, estableciendo unos criterios de selección restrictivos, sí observaron un claro beneficio con el THO respecto a la resección parcial. Así, para Bismuth et al <sup>445</sup>, en pacientes con tumores solitarios o con 2 nódulos menores de 3 cm el THO es claramente superior a la resección parcial (supervivencia a 5 años del 83 % vs 18 %). En el estudio de Iwatsuki et al, considerando sólo los pacientes cirróticos, el THO es también claramente superior <sup>470</sup>. Contrario a esto, en un estudio de Llovet et al, en función de la intención de tratamiento, comparando el THO con la resección parcial, concluye que en pacientes con bilirrubina menor 1 mg/dl y sin hipertensión portal la resección parcial consigue mejores resultados

que el THO (con supervivencia a 5 años del 74 %), aunque de forma global la incidencia de recidiva tumoral es mayor en el grupo de enfermos resecados <sup>456</sup>. En nuestra experiencia, sin embargo, cuando comparamos de manera global los pacientes con CHC tratados mediante THO y mediante resección parcial observamos una significativa mejor supervivencia en los pacientes trasplantados, con supervivencias a 5 años del 50,3 % vs 34,7 %.

Si en lugar de a la supervivencia, atendemos a la incidencia de recidiva tumoral y a la supervivencia libre de enfermedad, confirmando lo observado por la mayoría de los autores <sup>440,441,442,445,471</sup>, observamos una significativa menor incidencia de recidiva tumoral en el grupo de enfermos trasplantados (19 % vs 62,1 %), y, por consiguiente, una significativa mayor supervivencia libre de enfermedad (49,1 % vs 18,3 % a 5 años).

También nos parece interesante resaltar las diferencias existentes entre las dos modalidades terapéuticas en el patrón de recidiva tumoral. Mientras que en el grupo de pacientes resecados la recidiva es fundamentalmente a nivel hepático <sup>313,314,343,350,351,352</sup>, con el 70 % de recidivas exclusivamente hepáticas en nuestra serie, en el grupo de pacientes trasplantados, coincidiendo con lo observado por Schiltt et al <sup>472</sup> y el grupo de Mazzaferro <sup>473</sup>, la mayor parte de las recidivas son a nivel sistémico (66,7 % de recidiva de localización extrahepática exclusiva en nuestra experiencia con ningún paciente con recidiva exclusivamente hepática). Esto quizás potencia el papel que el THO desempeña en la evolución de la biología tumoral del CHC al eliminar la fuente (hígado patológico) para el desarrollo de recidiva a nivel hepático.

Por lo tanto, de manera global, el THO parece ofrecer mejores posibilidades de curación que la resección parcial a un paciente con CHC sobre un hígado cirrótico, ya que además de eliminar el tumor eliminaría la enfermedad de base con su potencial oncogénico. Sin embargo, ya que los dos grupos no son homogéneos, con diferencias

significativas en algunas variables clínicas y patológicas, hemos comparado las dos modalidades terapéuticas en función de estas diferentes variables con el objeto de establecer conclusiones más concretas, tratando de dilucidar qué grupo de pacientes se beneficiaría más de un THO y en qué pacientes convendría más realizar una resección parcial.

#### *4.2. Diferencias en función de la edad.*

Cuando comparamos las dos modalidades terapéuticas en función de la edad (estableciendo como corte los 55 años), aunque la incidencia de recidiva tumoral es significativamente inferior con el THO en los dos grupos etarios, no hemos encontrado un beneficio significativo en cuanto a la supervivencia en los pacientes mayores de 55 años, debido a la mayor mortalidad por causas médicas que se producen en el grupo de enfermos trasplantados.

#### *4.3. Diferencias en función de la etiología.*

Philosophe et al, en la Universidad de Toronto, al comparar un grupo de 67 pacientes con CHC resecados y 60 pacientes trasplantados, observa que, aunque de manera global el THO consigue una mejor supervivencia con una menor incidencia de recidiva tumoral que la resección hepática; en los pacientes con serología positiva para el VHB la supervivencia es mayor con la resección parcial (45 % vs 17 %), siendo la recidiva del VHB responsable del 42 % de los fallecimientos en los enfermos trasplantados <sup>474</sup>. En el mismo sentido, en nuestra experiencia, los pacientes con serología positiva para el VHB presentan una mayor supervivencia con la resección

parcial que con el THO, sin diferencias significativas en la incidencia de recidiva tumoral y en la supervivencia libre de enfermedad. Con estos datos podríamos decir que los pacientes con serología positiva para el VHB no parecen beneficiarse del potencial beneficio oncológico que supone el THO, y que en estos pacientes estaría justificada la realización de una resección hepática parcial.

También hemos observado que cuando a los virus se asocia el abuso de alcohol como agente etiológico, no encontramos diferencias significativas en la incidencia de recidiva tumoral entre las dos modalidades terapéuticas. Sin embargo, la supervivencia es claramente mayor con el THO que con la resección hepática parcial.

#### *4.4. Diferencias en función de las características histológicas.*

##### **4.4.1. Número de nódulos y tamaño tumoral.**

Como ya sugería Bismuth <sup>445</sup>, los pacientes con tumores multinodulares son malos candidatos para un THO. Así, en nuestro estudio, hemos observado que, aunque en tumores solitarios el THO es claramente superior a la resección parcial, en los paciente con un tumor multinodular no encontramos diferencias significativas en cuanto a supervivencia o recidiva tumoral entre las dos modalidades terapéuticas, aunque los resultados son ligeramente mejores con el THO.

En el estudio de Bismuth, en pacientes con más de dos nódulos mayores de 3 cm no observaba ningún beneficio con el THO <sup>445</sup>. Yamamoto et al, cuando compara las dos modalidades terapéuticas en función del tamaño tumoral (270 pacientes trasplantados frente a 294 pacientes reseçados), no observa ningún beneficio en la supervivencia en tumores mayores de 5 cm <sup>471</sup>. En el mismo sentido, en nuestra serie, en

pacientes con tumores mayores de 5 cm no encontramos diferencias significativas en la incidencia de recidiva tumoral y en la supervivencia libre de enfermedad entre las dos modalidades terapéuticas. Por otro lado, en pacientes con tumores menores de 3 cm, tampoco existen diferencias significativas entre las dos modalidades terapéuticas atendiendo a la supervivencia. Por lo tanto, atendiendo al tamaño tumoral exclusivamente, en nuestra experiencia el grupo de pacientes que más se beneficiarían del THO son los pacientes con tumores mayores de 3 cm pero menores de 5 cm. En pacientes con tumores pequeños (menores de 3 cm), solitarios, periféricos, y con buena función hepática, coincidiendo con otros autores <sup>441,456</sup>, parece justificado el ofertarles como primera opción de tratamiento una resección hepática parcial.

El grupo de Blumgart estudió los resultados con la resección hepática en un grupo de 36 pacientes que podrían haber sido trasplantados al cumplir los criterios de selección (criterios de Mazzaferro <sup>122</sup>), obteniendo una supervivencia equiparable a la obtenida en las series de THO, aunque la incidencia de recidiva tumoral es claramente superior a la que presentan las series de trasplante (55 %). Postulan como primera opción de tratamiento en estos pacientes la resección hepática parcial <sup>475</sup>. En nuestra serie, cuando comparamos los resultados a largo plazo entre las dos modalidades terapéuticas en función del cumplimiento o no de los criterios de Mazzaferro <sup>122</sup>, observamos que los pacientes que los cumplen tienen una mayor supervivencia con el THO (aunque sin diferencias significativas), con una significativa menor incidencia de recidiva tumoral y mejor supervivencia libre de enfermedad que con la resección hepática parcial.

#### **4.4.2. Localización tumoral.**

Confirmando lo observado por Yamamoto et al <sup>471</sup>, cuando existe afectación bilateral no existe ningún beneficio con el THO, con incluso una ligera mayor supervivencia y menor incidencia de recidiva tumoral con la resección parcial (aunque sin diferencias significativas).

#### **4.4.3. Grado de diferenciación.**

Aunque en los pacientes con un tumor bien diferenciado los resultados son significativamente mejores con el THO que con la resección hepática parcial, en los pacientes con tumores moderada o pobremente diferenciados no existen diferencias significativas entre las dos modalidades terapéuticas, con incluso mayor incidencia de recidiva tumoral en los pacientes trasplantados.

#### **4.4.4. Invasión vascular.**

En el estudio de Yamamoto et al, aunque la supervivencia libre de enfermedad es significativamente mayor en los pacientes trasplantados, cuando existe invasión vascular no se confirman estas diferencias, con una supervivencia libre de enfermedad similar entre las dos modalidades terapéuticas <sup>471</sup>. Confirmando esta observación, en nuestra experiencia, cuando está presente la invasión vascular en la pieza la supervivencia y supervivencia libre de enfermedad a corto plazo son mejores con la resección parcial que con el THO aunque sin diferencias significativas, con una mayor incidencia (aunque no significativa) de recidiva tumoral.

#### **4.4.5. Satelitosis.**

Igualmente, ante la presencia de satelitosis tampoco se obtiene ningún beneficio con el THO frente a la resección parcial, sin diferencias significativas ni en la supervivencia ni en la incidencia de recidiva tumoral ni supervivencia libre de enfermedad.

#### **4.4.6. Estadio tumoral.**

Pichlmayr et al comparan los resultados obtenidos con el trasplante hepático y la resección parcial en pacientes con CHC en función del estadio pTNM de la UICC<sup>105</sup>, y concluyen que en los estadios precoces (I y II) el trasplante consigue una mejor supervivencia a 5 años (60 %) que la resección parcial (44 %) <sup>440</sup>. En este mismo sentido, hemos observado una significativa mayor supervivencia y menor incidencia de recidiva tumoral en los pacientes trasplantados en los estadios precoces. Sin embargo, en el estadio avanzado IV de la clasificación pTNM de la UICC<sup>105</sup>, la resección parcial consigue una mejor supervivencia a corto plazo, aunque sin diferencias significativas, con una mejor supervivencia libre de enfermedad y menor incidencia de recidiva tumoral que el THO.

Por lo tanto, con los resultados de nuestro estudio, podemos afirmar que, aunque el trasplante hepático consigue mejores resultados que la resección parcial de manera global, en los pacientes con signos de mal pronóstico que pudieran ser diagnosticados de manera preoperatoria (un tamaño tumoral mayor de 5 cm, afectación bilateral, presencia de invasión vascular o satelitosis, y un grado de diferenciación pobre o moderado) podría estar justificada la realización de una resección hepática parcial dado

que el THO no ha demostrado aportar ningún beneficio respecto a ésta en términos de supervivencia a largo plazo e incidencia de recidiva tumoral.

### **CONCLUSIONES**

1. El trasplante hepático ortotópico ofrece mayores posibilidades de curación a un paciente con un carcinoma hepatocelular sobre hígado patológico que la resección hepática parcial.
2. La incidencia de recidiva tumoral es mucho menor con el trasplante hepático que con la resección hepática parcial.
3. Los pacientes con tumores mayores de 5 cm o con afectación bilateral no se beneficiarían de un trasplante hepático.
4. Tampoco se beneficiarían de un trasplante hepático los pacientes que presentan invasión vascular, o satelitosis, o un grado de diferenciación histológica moderado o pobre, o con estadios avanzados.
5. En nuestra experiencia los actuales criterios de selección (un tumor solitario menor de 5 cm o menos de 3 nódulos ninguno mayor de 3 cm) son válidos para indicar un trasplante hepático a un paciente con carcinoma hepatocelular.
6. No hemos demostrado ningún beneficio en la supervivencia con el empleo de quimioembolización transarterial durante la permanencia del paciente en lista de espera al trasplante.
7. En pacientes con buena función hepática y con un tumor periférico menor de 3 cm podría estar justificada la realización de una resección hepática parcial.
8. Abogamos por resecciones hepáticas limitadas (aunque alcanzando al menos un margen libre de un cm), y evitando la oclusión hiliar y la transfusión sanguínea perioperatoria.
9. Hemos encontrado una relación entre valores preoperatorios de AFP mayores de 200 ng/ml y la presencia de invasión vascular e incidencia de recidiva tumoral.

**BIBLIOGRAFÍA**

---

<sup>1</sup> Bosch FX, Ribes J, Borrás J. Epidemiology of primary liver cancer. *Semin Liver Dis* 1999;19(3):271-285.

<sup>2</sup> Anthony PP. Hepatocellular carcinoma: an overview. *Histopathology* 2001;39:109-118.

<sup>3</sup> Okuda K. Hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2000;32(supl 1):225-237.

<sup>4</sup> Solís-Herruzo JA. Carcinoma hepatocelular. Epidemiología y factores etiológicos. *Rev Esp Enferm Dig* 2003; 95(6): 373-6.

<sup>5</sup> Santoyo J, Suárez MA, Fernández JL, et al. Tratamiento quirúrgico del CHC en el paciente cirrótico: ¿resección o trasplante?. *Cir Esp* 2001;70:42-47.

<sup>6</sup> García-Torres ML, Zaragoza A, Giner R, et al. Incidencia y factores epidemiológicos del carcinoma hepatocelular en Valencia durante el año 2000. *Rev Esp Enferm Dig* 2003; 95(6): 381-4.

<sup>7</sup> Olufemi J. Hepatocellular carcinoma in the developing world. *Semin Oncol* 2001;28 (2): 179-87.

<sup>8</sup> Lau WY. Primary hepatocellular carcinoma. In Blumgart LH and Fong Y (eds). *Surgery of the liver and biliary tract*. Pags: 1423-1450. Saunders Company. London 2000.

<sup>9</sup> El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999; 340: 745-50.

<sup>10</sup> Lee HS, Han CJ, Kim CY. Predominant etiologic association of hepatitis C virus with hepatocellular carcinoma compared with hepatitis B virus in elderly patients in a hepatitis B-endemic area. *Cancer* 1993;72:2564-2567.

<sup>11</sup> Monto A, Wright TL. The epidemiology and prevention of hepatocellular carcinoma. *Semin Oncol* 2001;28:441-449.

- 
- <sup>12</sup>Chisari FV. Viruses, immunity and cancer: lessons from hepatitis. *B Am J Pathol* 2000;156:1118-1132.
- <sup>13</sup>Tsai SL, Liaw YF. Etiology and pathogenesis of hepatocellular carcinoma. *Dig Surg* 1995;12:7-15.
- <sup>14</sup>Beasley RP, Hwang LY, Lin CC et al. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22,707 men in Taiwan. *Lancet* 1981;2:1129-1133.
- <sup>15</sup>Donato F, Boffetta P, Puoti M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 1998;75:347-354.
- <sup>16</sup>Fattovich G, Giustina G, Schalm SW et al. Occurrence of hepatocellular carcinoma and decompensation in Western European patients with cirrhosis type B. *Hepatology* 1995;21:77-82.
- <sup>17</sup>Yu MC, Yuan JM, Ross RK et al. Presence of antibodies to the hepatitis B surface antigen is associated with an excess risk for hepatocellular carcinoma among non-Asians in Los Angeles County, California. *Hepatology* 1997;25:226-228.
- <sup>18</sup>Okuda K. Hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2000;32(supl 1):225-237
- <sup>19</sup>Akriviadis EA, Llovet JM, Efremidis SC, et al. Hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 1998;85:1319-1331.
- <sup>20</sup>Schafer DF, Sorrell MF. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1999;353:1253-1257.
- <sup>21</sup>Rogier CE. Cellular and molecular mechanism of hepatocarcinogenesis associated with hepadnavirus infection. *Curr Top Microb Immunol* 1991;168:103-140.
- <sup>22</sup>Robinson WS. The role of hepatitis B virus in the development of primary hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 1992;7:622-638.

- 
- <sup>23</sup> Diamantis ID, McGandy CE, Chen TJ, et al. Hepatitis B X-gene expression in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1992;15:400-403.
- <sup>24</sup> Yeh CT. Hepatitis B virus X protein: searching for a role in hepatocarcinogenesis. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:339-341.
- <sup>25</sup> Koike K, Moriya K, Liono S et al. High level expression of hepatitis B virus HBX gene and hepatogenesis in transgenic mice. *Hepatology* 1994;19:810-819.
- <sup>26</sup> Okuda K. Hepatocellular carcinoma: recent progress. *Hepatology* 1992; 15(5): 948-963.
- <sup>27</sup> Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, et al. Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology* 1990;12:671-675.
- <sup>28</sup> Takashashi M, Yamada G, Miyamoto R, et al. Natural course of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1993;88:240-243.
- <sup>29</sup> Shibata M, Morizane T, Uchida T et al. Irregular regeneration of hepatocytes and risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis and cirrhosis with hepatitis-C-virus infection. *Lancet* 1998;351:1173-1177.
- <sup>30</sup> Dutta U, Kench J, Byth K et al. Hepatocellular proliferation and development of hepatocellular carcinoma: a case-control study in chronic hepatitis C. *Hum Pathol* 1998;29:1279-1284.
- <sup>31</sup> Aizawa Y, Shibamoto Y, Takagi I, et al. Análisis of factors affecting the appearance of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. *Cancer* 2000;89:53-59.

---

<sup>32</sup> Shimauchi Y, Tanaka M, Koga K et al. Clinical characteristics of patients in their 40s with HCV antibody-positive hepatocellular carcinoma. *Alcohol Clin Exp Res* 2000;24:64-67.

<sup>33</sup> Dutta U, Byth K, Kench J et al. Risk factors for development of hepatocellular carcinoma among Australians with hepatitis C: a case-control study. *Aust NZ J Med* 1999;29:300-307.

<sup>34</sup> Verme G, Brunetto MR, Oliveri F, et al. Role of hepatitis delta virus infection in hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci* 1991;36:1134-1136.

<sup>35</sup> Wogan GN, Newberne PM. Dose-response characteristics of aflatoxin B1 carcinogenesis in the rat. *Cancer Res* 1967;27:2370-2376.

<sup>36</sup> Wogan GN. Aflatoxins as risk factors for hepatocellular carcinoma in humans. *Cancer Res* 1992;52:2114S-2118S.

<sup>37</sup> Foster PL, Eisenstadt E, Miller JH. Base substitution mutations induced by metabolically activated aflatoxin B1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983;80:2695-2698.

<sup>38</sup> Levy DD, Groopman JD, Lim SD, et al. Sequence specificity of aflatoxin B1-induced mutations in a plasmid replicated in xeroderma pigmentosum and DNA repair proficient human cells. *Cancer Res* 1992;52:5668-5673.

<sup>39</sup> Sinha S, Webber C, Marshall CJ, et al. Activation of ras oncogene in aflatoxin-induced rat liver carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:3673-3677.

<sup>40</sup> Aguilar F, Hussain SP, Cerruti P. Aflatoxin B1 induces the transversion of G-T in codon 249 of the p53 tumor suppressor gene in human hepatocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:8586-8590.

<sup>41</sup> Sun Z, Lu P, Gail MH et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma in male hepatitis surface antigen carriers with chronic hepatitis who have detectable urinary aflatoxin metabolite M1. *Hepatology* 1999;30:379-383.

- 
- <sup>42</sup> Aguilar F, Harris CC, Sun T, et al. Geographic variation of P53. Mutational profile in nonmalignant human liver. *Science* 1994;264:1317-1319.
- <sup>43</sup> Dutton MF. Enzymes and aflatoxin biosynthesis. *Microbiol Rev* 1988;52:274-295.
- <sup>44</sup> Kacynski J, Hansson G, Hedmodsson S et al. Minor role of hepatitis B and C virus infection in the etiology of hepatocellular carcinoma in a low-endemic area. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:809-813.
- <sup>45</sup> Donato F, Tagger A, Chiesa R et al. Hepatitis B and C virus infection, alcohol drinking and hepatocellular carcinoma. A case control study in Italy. *Hepatology* 1997;26:579-584.
- <sup>46</sup> Umemo M, McBride W, Yang CS, et al. Human ethanol-inducible p450IIE1: complete gene sequence, promoter characterization, chromosome mapping, and cDNA-directed expression. *Biochemistry* 1988;7:9006-9013.
- <sup>47</sup> Benhamou JP. What should the clinician know about the cytochrome p450 system?. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:415-417.
- <sup>48</sup> Yu MW, You SL, Chang AS, et al. Association between hepatitis C virus antibodies and hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Cancer Res* 1991;51:2621-2625.
- <sup>49</sup> Chen CJ, Liang KY, Chang AS, et al. Effects of hepatitis B virus, alcohol drinking, cigarette smoking and familial tendency on hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1991;13:398-406.
- <sup>50</sup> Harris CC, Hollstein M. Clinical implications of the p53 tumor-suppressor gene. *N Engl J Med* 1993;329:1318-1327.
- <sup>51</sup> Levine AJ, Momand J, Finlay CA. The p53 tumor suppressor gene. *Nature* 1991;351:453-456.

- 
- <sup>52</sup> Gerbes AL, Caselmann WH. Point mutation of the p53 gene, human hepatocellular carcinoma and aflatoxins. *J Hepatol* 1993;19:312-315.
- <sup>53</sup> Rust C, Gores GJ. Apoptosis and liver disease. *Am J Med* 2000;108:567-574.
- <sup>54</sup> Yu MW, Chen CJ. Elevated serum testosterone levels and risk of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 1993;53:790-794.
- <sup>55</sup> Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *New Engl J Med* 1999;341:1986-1995.
- <sup>56</sup> Fargion S, Mandelli C, Piperno A et al. Survival and prognostic factors in 212 Italian patients with genetic hemochromatosis. *Hepatology* 1992;15:655-659.
- <sup>57</sup> Gilbert-Barness I, Barness LA, Meisner LF. Chromosomal instability in hereditary tyrosinemia type I. *Pediatr Pathol* 1990;10:243-252.
- <sup>58</sup> Graziadei IW, Joseph JJ, Wiesner RH et al. Increased risk of chronic liver failure in adults with heterozygous alpha1-antitrypsin deficiency. *Hepatology* 1998;28(4):1058-1063.
- <sup>59</sup> Zhou H, Ortiz-Pallardo ME, Ko Y et al. Is heterozygous alpha-1-antitrypsin deficiency type PIZ a risk factor for primary liver carcinoma?. *Cancer* 2000;88:2668-2676.
- <sup>60</sup> Kondo Y. Pathology of early hepatocellular carcinoma preneoplastic lesions in the liver. In Okuda K, Tabor E eds. *Liver Cancer*. New York:Churchil Livingstone, 1997:135-153.
- <sup>61</sup> Okuda K. What is the precancerous lesions for hepatocellular carcinoma in man?. *J Gastroenterol Hepatol* 1986;1:79-85.
- <sup>62</sup> Bruix J, Llovet JM. Hepatocellular carcinoma: is surveillance cost-effective?. *Gut* 2001; 48:149-150.

---

<sup>63</sup> Yuki K, Hirohashi S, Sakamoto M et al. Growth and spread of hepatocellular carcinoma: a review of 240 consecutive autopsy cases. *Cancer* 1990;66: 2174-2179.

<sup>64</sup> Kang JY, Guan R. Early detection of hepatocellular carcinoma. *Digestive Surgery* 1995;12:79-84.

<sup>65</sup> Zoli M, Magalotti D, Bianchi G, et al. Efficacy of a surveillance program for early detection of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1996;78 (5): 977-985.

<sup>66</sup> Izzo F, Cremona F, Ruffolo F, et al. Outcome of 67 patients with hepatocellular cancer detected during screening of 1125 patients with chronic hepatitis. *Ann Surg* 1998; 227(4):513-518.

<sup>67</sup> Johnson PJ. Role of alpha-fetoprotein in the diagnosis and management of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14(suppl):S32-36.

<sup>68</sup> Izjermans JNM. Recent developments in screening, diagnosis and surgical treatment of hepatocellular carcinoma. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32(suppl223):50-4

<sup>69</sup> Bolondi L, Sofia S, Siringo S, et al. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost-effectiveness analysis. *Gut* 2001;48: 251-259.

<sup>70</sup> Larcos G, SorokopudH, Berry G, Farrell GC. Sonographic screening for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis or cirrhosis: an evaluation. *AJR* 1998; 171:433-435.

<sup>71</sup> Martinez Cerezo FJ, Puig M, Martinez Nogueras A, et al. Valor de la ecografía en el diagnóstico precoz del carcinoma hepatocelular. *Rev Esp Enf Dig* 1993;84(5):311-314.

<sup>72</sup> Yuen MF, Cheng ChCh, Lauder IJ, et al. Early detection of hepatocellular carcinoma increases the chance of treatment: Hong Kong experience. *Hepatology* 2000; 31:330-335.

---

<sup>73</sup> Giannini E, Arzani L, Borro P, et al. Does surveillance for hepatocellular carcinoma in HCV cirrhotic patients improve treatment outcome mainly due to better clinical status at diagnosis?. *Hepatogastroenterology* ;47:1395-98.

<sup>74</sup> Sherman M. Surveillance for hepatocellular carcinoma. *Semin Oncol* 2001; 28(5):450-459.

<sup>75</sup> Bradvie, S. Hepatocellular carcinoma. *Postgrad Med J* 2000; 76: 4-11.

<sup>76</sup> Okuda K. Diagnosis and nonsurgical treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 1990; 37: 159-164.

<sup>77</sup> Torzilli G, Minagawa M, Takayama T, et al. Accurate preoperative evaluation of liver mass lesions without fine-needle biopsy. *Hepatology* 1999; 30:889-883.

<sup>78</sup> Nguyen NH, Garcia RT, Simpson PW, et al. Racial differences in effectiveness of alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus cirrhosis. *Hepatology* 2002; 36(2): 410-417.

<sup>79</sup> Kudo M. Imaging diagnosis of hepatocellular carcinoma and premalignant/borderline lesions. *Semin Liver Dis* 1999; 19(3): 297-309.

<sup>80</sup> Ohtomo K, Itai Y. Imaging of hepatocellular carcinoma. *Dig Surg* 1995; 12: 22-33.

<sup>81</sup> Blomley MJK, Cooke JC, Unger EC, et al. Microbubble contrast agents: a new era in ultrasound. *Br Med J* 2001; 322: 1222-1225.

<sup>82</sup> Numata K, Tanaka K, Kiba T, et al. Contrast-enhanced, wide-band harmonic gray scale imaging of hepatocellular carcinoma: correlation with helical computed tomographic findings. *J Ultrasound Med* 2001; 20(2): 89-98.

<sup>83</sup> Dalla Palma L. Diagnostic imaging and interventional therapy of hepatocellular carcinoma. *Br Journal Radiol* 1998; 71: 808-818.

---

<sup>84</sup> Kim HC, Kim TK, Sung KB, et al. Preoperative evaluation of hepatocellular carcinoma: combined use of CT with arterial portography and hepatic arteriography. *Am J Roentgenol* 2003; 180(6): 1593-9.

<sup>85</sup> Lin J, Zhou KR, Chen ZW, et al. Three-dimensional contrast-enhanced MR angiography in diagnosis of portal vein involvement by hepatic tumors. *World J Gastroenterol* 2003;9(5):1114-8.

<sup>86</sup> Iwata Y, Shiomi S, Sasaki N, et al. Clinical usefulness of positron emission tomography with fluorine-18-fluorodeoxyglucose in the diagnosis of liver tumors. *Ann Nucl Med* 2000; 14(2): 121-126.

<sup>87</sup> Shiomi S, Nishiguchi S, Ishizu H, et al. Usefulness of positron emission tomography with fluorine-18-fluorodeoxyglucose for predicting outcome in patients with hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(6): 1877-1880.

<sup>88</sup> Van Leeuwen DJ, Wilson L, Crowe R. Liver biopsy in the mid-1990s: questions and answers. *Semin Liver Dis* 1995; 15(4): 340-359.

<sup>89</sup> Lo CM, Lai EC, Liu CL, et al. Laparoscopy and laparoscopic ultrasonography avoid exploratory laparotomy in patients with hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 1998; 227(4): 527-532.

<sup>90</sup> Barbot DJ, Marks JH, Feld RI, et al. Improved staging of liver tumors using laparoscopic intraoperative ultrasound. *J Surg Oncol* 1997; 64(1): 63-67.

<sup>91</sup> Hasegawa H, Yamazaki S, Makuuchi M, Elias D. Hepatectomy for CHC on a cirrhotic liver: decision plans and principles of perioperative resuscitation. Experience with 204 cases. *J Chir (Paris)* 1987; 124: 425-431.

<sup>92</sup> Tanekaka K, Kanematsu T, Fukuzawa K, Sugimachi K. Can hepatic failure after surgery for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients be prevented?. *World J Surg* 1990; 14(1): 123-127.

---

<sup>93</sup> Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60(8):646-9.

<sup>94</sup> Curley SA, Cusack JC, Tanabe KK, Ellis LM. Advances in the treatment of liver tumors. *Currents Problems in Surgery* 2002; 39(5): 454-555.

<sup>95</sup> Lau H, Man K, Fan ST, et al. Evaluation of preoperative hepatic function in patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy. *Br J Surg* 1997; 84: 1255-1259.

<sup>96</sup> Kobayashi T, Kubota K, Imamura H, et al. Hepatic phenylalanine metabolism measured by the [13C] phenylalanine breath test. *Eur J Clin Invest* 2001; 31(4): 356-361.

<sup>97</sup> Meyer-Wyss B, Renner E, Luo H, Scholer A. Assessment of lidocaine metabolite formation in comparison with other quantitative liver function tests. *J Hepatol* 1993; 19(1): 133-139.

<sup>98</sup> Hemming AW, Gallinger S, Greig PD, et al. The hippurate ratio as an indicator of functional hepatic reserve for resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *J Gastrointest Surg* 2001; 5(3): 316-321.

<sup>99</sup> Hwang EH, Taki J, Shuke N, et al. Preoperative assessment of residual hepatic functional reserve using 99mTc-DTPA-galactosyl-human serum albumin dynamic SPECT. *J Nucl Med* 1999 ; 40(10) : 1644-1651.

<sup>100</sup> Sasaki N, Shiomi S, Iwata Y, et al. Clinical usefulness of scintigraphy with 99mTc-galactosyl-human serum albumin for prognosis of cirrhosis of the liver. *J Nucl Med* 1999; 40(10): 1652-1656.

<sup>101</sup> Shiomi S, Iwata Y, Sasaki N, et al. Assessment of hepatic blood flow by PET with 15O water: correlation between per-rectal portal scintigraphy with

---

<sup>99</sup>Tc(m).pertechnetate and scintigraphy with <sup>99</sup>Tc(m)-GSA. Nucl Med Commun 2000; 21(6): 533-538.

<sup>102</sup> Okamoto E, Kyo A, Yamanaka N, et al. Prediction of the safe limits of hepatectomy by combined volumetric and functional measurements in patients with impaired hepatic function. Surgery 1984; 95(5): 586-592.

<sup>103</sup> Kubota K, Makuuchi M, Kusaka K, et al. Measurement of liver volume and hepatic functional reserve as a guide to decision-making in resectional surgery for hepatic tumors. Hepatology 1997; 26(5): 1176-1181.

<sup>104</sup> Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Cancer 1985;56: 918-28.

<sup>105</sup> Sobin LH, Wittekind CH (International Union Against Cancer (UICC)). TNM classification of malignant tumors. 5<sup>a</sup> ed. New York: Wiley-Liss, 1997, pp 4-7.

<sup>106</sup> Marsh JW, Dvorchik I, Bonham CA, Iwatsuki S. Is the pathologic TNM staging system for patients with hepatoma predictive of outcome?. Cancer 2000; 88(3): 538-43.

<sup>107</sup> Iwatsuki S, Dvorchik I, Marsh JW, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a proposal of a prognostic scoring system. J Am Coll Surg 2000; 191(5): 389-94.

<sup>108</sup> Llovet JM, Bruix J, Fuster J, et al. Liver transplantation for small hepatocellular carcinoma: the tumor-node-metastasis classification does not have prognostic power. Hepatology 1998;27(6):1572-7.

<sup>109</sup> Staudacher C, Chiappa A, Biella F, et al. Validation of the modified TNM-Izumi classification for hepatocellular carcinoma. Tumori. 2000 Jan-Feb;86(1):8-11

---

<sup>110</sup> Izumi R, Shimizu K, Tohru, et al. Prognostic factors of hepatocellular carcinoma in patients undergoing hepatic resection. *Gastroenterology* 1994; 106(3): 720-727.

<sup>111</sup> Chiappa A, Zbar AP, Podda M, et al. Prognostic value of modified TNM (Izumi) classification of hepatocellular carcinoma in 53 cirrhotic patients undergoing resection. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 229-234.

<sup>112</sup> Ueno S, Tanabe G, Nuruki K, et al. Prognostic performance of the new classification of primary liver cancer of Japan (4th edition) for patients with hepatocellular carcinoma: a validation analysis. *Hepatol Res* 2002;24(4):395-403.

<sup>113</sup> Poon RT, Fan ST. Evaluation of the new AJCC/UICC staging system for hepatocellular carcinoma after hepatic resection in Chinese patients. *Surg Oncol Clin N Am* 2003;12(1):35-50.

<sup>114</sup> Leung TW, Tang AM, Zee B, et al. Construction of the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system, and the Cancer of the Liver Italian Program staging system: a study based on 926 patients. *Cancer*. 2002 Mar 15;94(6):1760-9.

<sup>115</sup> Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma. The BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19(3): 329-38.

<sup>116</sup> The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients. *Hepatology* 1998; 28(3): 751-55.

<sup>117</sup> Levy I, Sherman M; Liver Cancer Study Group of the University of Toronto. Staging of hepatocellular carcinoma: assessment of the CLIP, Okuda, and Child-Pugh staging systems in a cohort of 257 patients in Toronto. *Gut*. 2002;50(6):881-5.

---

<sup>118</sup> Zhao WH, Ma ZM, Zhou XR, et al. Prediction of recurrence and prognosis in patients with hepatocellular carcinoma after resection by use of CLIP score. *World J Gastroenterol* 2002;8(2):237-42.

<sup>119</sup> Ueno S, Tanabe G, Sako K, et al. Discrimination value of the new western prognostic system (CLIP score) for hepatocellular carcinoma in 662 Japanese patients. *Cancer of the Liver Italian Program. Hepatology* 2001;34(3):529-34.

<sup>120</sup> Farinati F, Rinaldi M, Gianni S, Naccarato R. How should patients with hepatocellular carcinoma be staged? Validation of a new prognostic system. *Cancer* 2000;89(11):2266-73.

<sup>121</sup> Kudo M, Chung H, Osaki Y. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). *J Gastroenterol* 2003;38(3):207-15.

<sup>122</sup> Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334(11): 693-9.

<sup>123</sup> Yao FY, Ferrell L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: comparison of the proposed UCSF criteria with the Milan criteria and the Pittsburgh modified TNM criteria. *Liver Transpl* 2002;8(9):765-74.

<sup>124</sup> Paraskevopoulos JA. Management options for primary hepatocellular carcinoma. *Acta Oncologica* 1994; 33(8): 895 – 900.

<sup>125</sup> Marcos – Alvarez A, Jenkins RL, Washburn K, et al. Multimodality treatment of hepatocellular carcinoma in a hepatobiliary specialty center. *Arch Surg* 1996; 131: 292 – 298.

- 
- <sup>126</sup> Martínez Cerezo FJ, Garreta J, Miralbés M, et al. Tratamiento del CHC. Rev Esp Enf Digest 1996; 88(10): 687- 94.
- <sup>127</sup> Bruix J. Treatment of hepatocellular carcinoma. Hepatology 1997; 25(2): 259 – 62.
- <sup>128</sup> Simonetti RG, Liberati A, Angiolini C, Pagliaro L. Treatment of hepatocellular carcinoma: a systematic review of randomized controlled trials. Ann Oncol 1997; 8(2): 117-36.
- <sup>129</sup> Rose AT, Rose DM, Pinson CW, et al. Hepatocellular carcinoma outcomes based on indicated treatment strategy. The American Surgeon 1998; 64: 1128- 35.
- <sup>130</sup> Tang ZY. Treatment of hepatocellular carcinoma. Digestion 1998; 59: 556 – 62.
- <sup>131</sup> Suarez Y, Sala M, Llovet JM, Bruix J. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Acta Gastroenterol Belg 1999; 62: 410-414.
- <sup>132</sup> Christians KK, Pitt HA, Rilling WS, et al. Hepatocellular carcinoma: multimodality management. Surgery 2001; 130(4): 554-9.
- <sup>133</sup> Farinati F, Gianni S, Marin G, et al. Does the choice of treatment influence survival of patients with small hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001; 13(10): 1217-24.
- <sup>134</sup> Livraghi T. Guidelines for treatment of liver cancer. Eur J Ultrasound 2001; 13(2): 167-76.
- <sup>135</sup> Hussain SA, Ferry DR, El-Gazzaz G, et al. Hepatocellular carcinoma. Ann Oncol 2001 ; 12 : 161-72.
- <sup>136</sup> Tang ZY. Hepatocellular carcinoma. Journal Gastroenterol Hepatol 2000; 15: G1-G7.

- 
- <sup>137</sup> Marin-Hargreaves G, Azoulay D, Bismuth H. Hepatocellular carcinoma: surgical indications and results. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 47(1): 13-27.
- <sup>138</sup> Kianmanesh R, Regimbeau JM, Belghiti J. Selective approach to major hepatic resection for hepatocellular carcinoma in chronic liver disease. *Surg Oncol Clin N Am.* 2003 Jan;12(1):51-63.
- <sup>139</sup> Yu AS, Keefe EB. Management of hepatocellular carcinoma. *Rev Gastroenterol Disord* 2003;3(1):8-24.
- <sup>140</sup> Lau WY, Leung TW, Yu SC, Ho SK. Percutaneous local ablative therapy for hepatocellular carcinoma: a review and look into the future. *Ann Surg* 2003;237(2):171-9.
- <sup>141</sup> Olweny CL, Toya T, Katongole-Mbidde E, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with adriamycin. Preliminary communication. *Cancer* 1975;36(4):1250-7.
- <sup>142</sup> Strumberg D, Erhard J, Harstrick A, et al. Phase I study of a weekly 1 h infusion of paclitaxel in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer* 1998;34(8):1290-2.
- <sup>143</sup> Benson AB 3rd, Mitchell E, Abramson N, et al. Oral eniluracil/5-fluorouracil in patients with inoperable hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol* 2002;13(4):576-81.
- <sup>144</sup> Sitzmann JV, Abrams RA. Radiation and chemotherapy for hepatocellular cancer. *Dig Surg* 1995; 12: 73-78.
- <sup>145</sup> Pohl J, Zuna I, Stremmel W, Rudi J. Systemic chemotherapy with epirubicin for treatment of advanced or multifocal hepatocellular carcinoma. *Chemotherapy* 2001;47(5):359-65.
- <sup>146</sup> Bobbio-Pallavicini E, Porta C, Moroni M, et al. Epirubicin and etoposide combination chemotherapy to treat hepatocellular carcinoma patients: a phase II study. *Eur J Cancer* 1997;33(11):1784-8.

---

<sup>147</sup> Boucher E, Corbinais S, Brissot P, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) with systemic chemotherapy combining epirubicin, cisplatin and infusional 5-fluorouracil (ECF regimen). *Cancer Chemother Pharmacol* 2002;50(4):305-8.

<sup>148</sup> Leung TW, Tang AM, Zee B, et al. Factors predicting response and survival in 149 patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated by combination cisplatin, interferon-alpha, doxorubicin and 5-fluorouracil chemotherapy. *Cancer* 2002;94(2):421-7.

<sup>149</sup> Fuchs CS, Clark JW, Ryan DP, et al. A phase II trial of gemcitabine in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2002;94(12):3186-91.

<sup>150</sup> Kubicka S, Rudolph KL, Tietze MK, et al. Phase II study of systemic gemcitabine chemotherapy for advanced unresectable hepatobiliary carcinomas. *Hepatology* 2001;48(39):783-9.

<sup>151</sup> Yang TS, Lin YC, Chen JS, et al. Phase II study of gemcitabine in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2000;89(4):750-6.

<sup>152</sup> Vogl TJ, Engelmann K, Mack MG, et al. CT-guided intratumoural administration of cisplatin/epinephrine gel for treatment of malignant liver tumours. *Br J Cancer* 2002;86(4):524-9.

<sup>153</sup> Chung YH, Song IH, Song BC, et al. Combined therapy consisting of intraarterial cisplatin infusion and systemic interferon-alpha for hepatocellular carcinoma patients with major portal vein thrombosis or distant metastasis. *Cancer* 2000;88(9):1986-91.

<sup>154</sup> Ng IO, Liu CL, Fan ST, Ng M. Expression of P-glycoprotein in hepatocellular carcinoma. A determinant of chemotherapy response. *Am J Clin Pathol* 2000;113(3):355-63.

---

<sup>155</sup> Sala M, Llovet JM, Bruix J. Consideraciones acerca de la Conferencia de Barcelona sobre diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. *Gastroenterol Hepatol* 2002; 25(9): 570-574.

<sup>156</sup> Martínez Cerezo FJ, Garreta J, Miralbés M, et al. Tratamiento del CHC. *Rev Esp Enf Digest* 1996; 88(10): 687-694.

<sup>157</sup> Aoki K, Okazaki N, Okada S, et al. Radiotherapy for hepatocellular carcinoma: clinicopathological study of seven autopsy cases. *Hepatogastroenterology* 1994;41(5):427-31.

<sup>158</sup> Cheng SH, Lin YM, Chuang VP, et al. A pilot study of three-dimensional conformal radiotherapy in unresectable hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14(10):1025-33.

<sup>159</sup> Matsuzaki Y, Osuga T, Saito Y, et al. A new, effective, and safe therapeutic option using proton irradiation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1994;106(4):1032-41.

<sup>160</sup> Abrams RA, Pajak TF, Haulk TL, et al. Survival results among patients with alpha-fetoprotein-positive, unresectable hepatocellular carcinoma: analysis of three sequential treatments of the RTOG and Johns Hopkins Oncology Center. *Cancer J Sci Am* 1998;4(3):178-84.

<sup>161</sup> Abrams RA, Cardinale RM, Enger C, et al. Influence of prognostic groupings and treatment results in the management of unresectable hepatoma: experience with Cisplatinium-based chemoradiotherapy in 76 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39(5):1077-85.

<sup>162</sup> Cheng JC, Chuang VP, Cheng SH, et al. Local radiotherapy with or without transcatheter arterial chemoembolization for patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Int J Radit Oncol Biol Phys* 2000; 47(2): 435-442.

---

<sup>163</sup> Tazawa J, Maeda M, Sakai Y, et al. Radiation therapy in combination with transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with extensive portal vein involvement. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16(6):660-5.

<sup>164</sup> Chen SC, Lian SL, Chang WY. The effect of external radiotherapy in treatment of portal vein invasion in hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994;33 Suppl:S124-7.

<sup>165</sup> Chen SC, Lian SL, Chuang WL, et al. Radiotherapy in the treatment of hepatocellular carcinoma and its metastases. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992;31 Suppl:S103-5.

<sup>166</sup> Boix L, Bruix J, Castells A, et al. Sex hormone receptors in hepatocellular carcinoma. Is there a rationale for hormonal treatment?. *J Hepatol* 1993;17(2):187-91.

<sup>167</sup> Liu CL, Fan ST, Ng IO, et al. Treatment of advanced hepatocellular carcinoma with tamoxifen and the correlation with expression of hormone receptors: a prospective randomized study. *Am J Gastroenterol* 2000;95(1):218-22.

<sup>168</sup> Martínez Cerezo FJ, Tomas A, Donoso L, et al. Controlled trial of tamoxifen in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1994;20(6):702-6

<sup>169</sup> Villa E, Ferretti I, Grottola A, et al. Hormonal therapy with megestrol in inoperable hepatocellular carcinoma characterized by variant oestrogen receptors. *Br J Cancer* 2001;84(7):881-5.

<sup>170</sup> Riestra S, Rodríguez M, Delgado M, et al. Tamoxifen does not improve survival of patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Gastroenterol* 1998;26(3):200-3

<sup>171</sup> Chow PKH, Tai BCh, Tan ChK, et al. High-dose tamoxifen in the treatment of inoperable hepatocellular carcinoma: a multicenter randomized controlled trial. *Hepatology* 2002; 36: 1221-1226.

- 
- <sup>172</sup> Chao Y, Chan WK, Huang YS, et al. Phase II study of flutamide in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1996;77(4):635-9
- <sup>173</sup> Forbes A, Wilkinson ML, Iqbal MJ, et al. Response to cyproterone acetate treatment in primary hepatocellular carcinoma is related to fall in free 5 alpha-dihydrotestosterone. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987;23(11):1659-64.
- <sup>174</sup> Kouroumalis E, Skordilis P, Thermos K, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with octreotide: a randomised controlled study. *Gut* 1998;42(3):442-7.
- <sup>175</sup> Yuen MF, Poon RT, Lai CL, et al. A randomized placebo-controlled study of long-acting octreotide for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;36(3):687-91.
- <sup>176</sup> Rabe C, Pilz T, Allgaier HP, et al. Clinical outcome of a cohort of 63 patients with hepatocellular carcinoma treated with octreotide. *Z Gastroenterol* 2002 Jun;40(6):395-400.
- <sup>177</sup> Liu ChL, Fan ShT. Nonresectional therapies for hepatocellular carcinoma. *Am J Surg* 1997; 173: 358-365.
- <sup>178</sup> Lai CL, Lau JY, Wu PC, et al. Recombinant interferon-alpha in inoperable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Hepatology* 1993 Mar;17(3):389-94.
- <sup>179</sup> Feun LG, Savaraj N, Hung S, et al. A phase II trial of recombinant leukocyte interferon plus doxorubicin in patients with hepatocellular carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1994;17(5):393-5.
- <sup>180</sup> Kardinal CG, Moertel CG, Wieand HS, et al. Combined doxorubicin and alpha-interferon therapy of advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1993;71(7):2187-90 .

---

<sup>181</sup> Colleoni M, Buzzoni R, Bajetta E, et al. A phase II study of mitoxantrone combined with beta-interferon in unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1993;72(11):3196-201.

<sup>182</sup> Aldeghi R, Lissoni P, Barni S, et al. Low-dose interleukin-2 subcutaneous immunotherapy in association with the pineal hormone melatonin as a first-line therapy in locally advanced or metastatic hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer* 1994;30A(2):167-70.

<sup>183</sup> Kawata A, Une Y, Hosokawa M, et al. Adjuvant chemoimmunotherapy for hepatocellular carcinoma patients. Adriamycin, interleukin-2, and lymphokine-activated killer cells versus adriamycin alone. *Am J Clin Oncol* 1995;18(3):257-62.

<sup>184</sup> Cao X, Wang J, Zhang W, et al. Treatment of human hepatocellular carcinoma by fibroblast-mediated human interferon alpha gene therapy in combination with adoptive chemoimmunotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 1995;121(8):457-62.

<sup>185</sup> Maggard M, Meng L, Ke B, et al. Antisense TGF-beta2 immunotherapy for hepatocellular carcinoma: treatment in a rat tumor model. *Ann Surg Oncol* 2001;8(1):32-7.

<sup>186</sup> Ladhams A, Schmidt C, Sing G, et al. Treatment of non-resectable hepatocellular carcinoma with autologous tumor-pulsed dendritic cells. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17(8):889-96.

<sup>187</sup> Wang FS, Liu MX, Zhang B, et al. Antitumor activities of human autologous cytokine-induced killer (CIK) cells against hepatocellular carcinoma cells in vitro and in vivo. *World J Gastroenterol* 2002;8(3):464-8.

<sup>188</sup> Poon RTP, Fan ST, Tsang FHT, Wong J. Locoregional therapies for hepatocellular carcinoma: a critical review from the surgeons perspective. *Ann Surg* 2002; 235 (4): 466-486

---

<sup>189</sup> Tzoracoleftherakis EE, Spiliotis JD, Kyriakopoulou T, Kakkos SK. Intraarterial versus systemic chemotherapy for non-operable hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 1999; 46(26): 1122-1125.

<sup>190</sup> Matsui O, Kadoya M, Yoshikawa J, et al. Subsegmental transcatheter arterial embolization for small hepatocellular carcinoma: local therapeutic effect and 5-year survival rate. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994; 33 Suppl: S84-88.

<sup>191</sup> Lin DY, Liaw YF, Lee TY, Lai CM. Hepatic arterial embolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1988; 94(2): 453-456.

<sup>192</sup> Bruix J, Llovet JM, Castells A, et al. Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized, controlled trial in a single institution. *Hepatology* 1998; 27(6): 1578-1583.

<sup>193</sup> Zhu LX, Wang GS, Fan ST. Spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 1996; 83(5): 602-607.

<sup>194</sup> Ngan H, Tso WK, Lai CL, Fan ST. The role of hepatic arterial embolization in the treatment of spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma. *Clin Radiol* 1998; 53(5): 338-341.

<sup>195</sup> Nishimine K, Uchida H, Matsuo N, et al. Segmental transarterial chemoembolization with lipiodol mixed with anticancer drugs for nonresectable hepatocellular carcinoma: follow-up CT and therapeutic results. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994; 33 (Suppl): S60-68.

<sup>196</sup> Bhattacharya S, Novell JR, Winslet MC, Hobbs KEF. Iodized oil in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 1994; 81: 1563-1571.

<sup>197</sup> Lencioni R, Bartolozzi C. Nonsurgical treatment of hepatocellular carcinoma. *The Cancer Journal* 1997; 10(1):

---

<sup>198</sup> Ernst O, Sergent G, Mizrahi D, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma by transcatheter arterial chemoembolization: comparison of planned periodic chemoembolization and chemoembolization based on tumor response. *Am J Roentgenol* 1999; 172(1): 59-64.

<sup>199</sup> Lee HS, Kim JS, Choi IJ, et al. The safety and efficacy of transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of patients with hepatocellular carcinoma and main portal vein obstruction. A prospective controlled study. *Cancer* 1997; 79(11): 2087-2094.

<sup>200</sup> Poon RT, Ngan H, Lo CM, et al. Transarterial chemoembolization for inoperable hepatocellular carcinoma and postresection intrahepatic recurrence. *J Surg Oncol* 2000; 73(2): 109-114.

<sup>201</sup> Llado L, Virgili J, Figueras J, et al. A prognostic index of the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization. *Cancer* 2000; 88(1): 50-57.

<sup>202</sup> Urata K, Matsumata T, Kamakura T, et al. Lipiodolization for unresectable hepatocellular carcinoma: an analysis of 205 patients using univariate and multivariate analysis. *J Surg Oncol* 1994; 56(1): 54-58.

<sup>203</sup> Vogl TJ, Trapp M, Schroeder H, et al. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: volumetric and morphologic CT criteria for assessment of prognosis and therapeutic success-results from a liver transplantation center. *Radiology* 2000; 214(2): 349-357.

<sup>204</sup> Pelletier G, Ducreux M, Gay F, et al. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with lipiodol chemoembolization: a multicenter trial. Groupe CHC. *J Hepatol* 1998 ; 29(1) : 129-134.

---

<sup>205</sup> Ngan H, Lai CL, Fan ST, et al. Transcatheter arterial chemoembolization in inoperable hepatocellular carcinoma: four-year follow-up. *J Vasc Interv Radiol* 1996; 7(3): 419-425.

<sup>206</sup> Yoshimi F, Nagao T, Inoue S, et al. Comparison of hepatectomy and transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: necessity for prospective randomized trial. *Hepatology* 1992; 16(3): 702-706.

<sup>207</sup> Bronowicki JP, Boudjema K, Chone L, et al. Comparison of resection, liver transplantation and transcatheter oily chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1996; 24(3): 293-300.

<sup>208</sup> Poon RT, Fan ST, Lo CM, et al. Intrahepatic recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma: long-term results of treatment and prognostic factors. *Ann Surg* 1999; 229(2): 216-222.

<sup>209</sup> Wu CC, Ho YZ, Ho WL, et al. Preoperative transcatheter arterial chemoembolization for resectable large hepatocellular carcinoma: a reappraisal. *Br J Surg* 1995; 82: 122-126.

<sup>210</sup> Harada T, Matsuo K, Inoue T, et al. Is preoperative hepatic arterial chemoembolization safe and effective for hepatocellular carcinoma? *Ann Surg* 1996; 224(1): 4-9.

<sup>211</sup> Yamasaki S, Hasegawa H, Kinoshita H, et al. A prospective randomized trial of the preventive effect of pre-operative transcatheter arterial embolization against recurrence of hepatocellular carcinoma. *Jpn J Cancer Res* 1996; 87(2): 206-11.

<sup>212</sup> Imaoka S, Sasaki Y, Shibata T, et al. A pre-operative chemoembolization therapy using lipiodol, cisplatin and gelatin sponge for hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989; 23 Suppl: S126-8.

- 
- <sup>213</sup> Gerunda GE, Neri D, Merenda R, et al. Role of transarterial chemoembolization before liver resection for CHC. *Liver Transpl* 2000;6(5):619-26.
- <sup>214</sup> Sitzmann JV. Conversion of unresectable to resectable liver cancer: an approach and follow-up study. *World J Surg* 1995; 19(6): 790-4.
- <sup>215</sup> Takenaka K, Yoshida K, Nishzaki T, et al. Postoperative prophylactic lipiodolization reduces the intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma. *Am J Surg* 1995; 169(4): 400-404.
- <sup>216</sup> Oldhafer KJ, Chavan A, Fruhauf NR, et al. Arterial chemoembolization before liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: marked tumor necrosis, but no survival benefit? *J Hepatol* 1998;29(6):953-9.
- <sup>217</sup> Leung WT, Lau WY, Ho S, et al. Selective internal radiation therapy with intra-arterial iodine-131-Lipiodol in inoperable hepatocellular carcinoma. *J Nucl Med* 1994;35(8):1313-8.
- <sup>218</sup> Raoul JL, Guyader D, Bretagne JF, et al. Prospective randomized trial of chemoembolization versus intra-arterial injection of 131I-labeled-iodized oil in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1997;26(5):1156-61.
- <sup>219</sup> de Baere T, Taourel P, Tubiana JM, et al. Hepatic intraarterial 131I iodized oil for treatment of hepatocellular carcinoma in patients with impeded portal venous flow. *Radiology* 1999;212(3):665-8.
- <sup>220</sup> Partensky C, Sassolas G, Henry L, et al. Intra-arterial iodine 131-labeled lipiodol as adjuvant therapy after curative liver resection for hepatocellular carcinoma: a phase 2 clinical study. *Arch Surg* 2000;135(11):1298-300.
- <sup>221</sup> Lau WY, Leung TW, Ho SK, et al. Adjuvant intra-arterial iodine-131-labelled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma: a prospective randomised trial. *Lancet* 1999 Mar 6;353(9155):797-801

---

<sup>222</sup> Lau WY, Leung WT, Ho S, et al. Treatment of inoperable hepatocellular carcinoma with intrahepatic arterial yttrium-90 microspheres: a phase I and II study. *Br J Cancer* 1994;70(5):994-9.

<sup>223</sup> Lee MJ, Mueller PR, Dawson SL, et al. Percutaneous ethanol injection for the treatment of hepatic tumors: indications, mechanism of action, technique and efficacy. *AJR* 1995; 164: 215-220.

<sup>224</sup> Livraghi T, Bolondi L, Buscarini L, et al. No treatment, resection and ethanol injection in hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis of survival in 391 patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1995; 22: 522-526.

<sup>225</sup> Okada SH. Local ablation therapy for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 1999; 19(3): 323-328.

<sup>226</sup> Livraghi T, Lazzaroni S, Meloni F, et al. Intralesional ethanol in the treatment of unresectable liver cancer. *World J Surg.* 1995 ; 19 : 801-806.

<sup>227</sup> Kim SR, Matsuoka T, Maekawa Y, et al. A case of disseminated extrahepatic hepatocellular carcinoma after US-guided biopsy and percutaneous ethanol injection therapy. *Hepatol Res* 2001; 20(2): 244-254

<sup>228</sup> Vilana R, Bruix J, Bru C, et al. Tumor size determine the efficacy of percutaneous ethanol injection for the treatment of small hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1999; 16(2): 353-357.

<sup>229</sup> Pompilli M, Rapaccini GL, Lovino M, et al. Prognostic factors of survival in patients with compensated cirrhosis and small hepatocellular carcinoma after percutaneous ethanol injection therapy. *Cancer* 2001; 92: 126-135.

<sup>230</sup> Castells A, Bruix J, Bru C, et al. Treatment of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a cohort study comparing surgical resection and percutaneous ethanol injection. *Hepatology* 1993; 18: 1121-1126.

---

<sup>231</sup> Ohnishi K, Ohyama N, Ito S, Fujiwara K. Small hepatocellular carcinoma: treatment with US-guided intratumoral injection of acetic acid. *Radiology* 1994; 193: 747-752.

<sup>232</sup> Ohnishi K, Yoshioka H, Ito S, Fujiwara K. Prospective randomized controlled trial comparing percutaneous acetic acid injection and percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1998; 27(1): 67-72.

<sup>233</sup> Silverman SG, Tuncali K, Adams DF, et al. MR imaging-guided percutaneous cryotherapy of liver tumors: initial experience. *Radiology* 2000; 217 (3): 657-664.

<sup>234</sup> Lezoche E, Paganini AM, Leliciotti F, et al. Ultrasound-guided laparoscopic cryoablation of hepatic tumors: preliminary report. *World J Surg* 1998; 22(8): 829-836.

<sup>235</sup> Wong WS, Patel SC, Cruz FS, et al. Cryosurgery as a treatment for advanced stage hepatocellular carcinoma: results, complications and alcohol ablation. *Cancer* 1998; 82(7): 1268-1278.

<sup>236</sup> Cuschieri A, Crosthwaite G, Shimi S, et al. Hepatic cryotherapy for liver tumors. Development and clinical evaluation of a high-efficiency insulated multineedle probe system for open and laparoscopic use. *Surg Endosc* 1995; 9 (5): 483-489.

<sup>237</sup> Pergolizzi JV, Auster M, Conawa GL, Sardi A. Cryosurgery for unresectable primary hepatocellular carcinoma: a case report and review of the literature. *The American Surgeon* 1999; 65: 402-405.

<sup>238</sup> Seifert JK, Stewart GJ, Hewitt PM, et al. Interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha levels following hepatic cryotherapy: association with volume and duration of freezing. *World J Surg* 1999; 23(10): 1019-1026.

<sup>239</sup> Seifert JK, France MP, Zhao J, Bolton EJ, Finlay I, Junginger T, Morris DL. Large Volume Hepatic Freezing: Association with Significant Release of the

---

Cytokines Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  in a Rat model. *World J Surg* 2002; 26(11).

<sup>240</sup> Seifert JK, Morris DL. World survey on the complications of hepatic and prostate cryotherapy. *World J Surg* 1999; 23(2): 109-114.

<sup>241</sup> Shafir M, Shapiro R, Sung M, et al. Cryoablation of unresectable malignant liver tumors. *Am J Surg* 1996; 171: 27-31.

<sup>242</sup> Crews KA, Kuhn JA, McCarty TM, et al. Cryosurgical ablation of hepatic tumors. *Am J Surg* 1997; 174(6): 614-618.

<sup>243</sup> Adam R, Akpınar E, Johann M, et al. Place of cryosurgery in the treatment of malignant liver tumors. *Ann Surg* 1997; 225(1): 39-50.

<sup>244</sup> Zhou XD, Tang ZY, Yu YQ, et al. The role of cryosurgery in the treatment of hepatic cancer: a report of 113 cases. *J Cancer Res Clin Oncol* 1993; 120(1-2): 100-102.

<sup>245</sup> Zhou XD, Tang ZY. Management of hepatocellular carcinoma: long-term outcome in 2639 cases. *Gan To Kagaku Ryoho* 1997; 24(supl 1): 9-16.

<sup>246</sup> Bilchik AJ, Wood TF, Allegra V, et al. Cryosurgical ablation and radiofrequency ablation for unresectable hepatic malignant neoplasms. *Arch Surg* 2000; 135: 657-664.

<sup>247</sup> Clavien PA, Kang KJ, Selzner N, et al. Cryosurgery after chemoembolization for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *J Gastrointest Surg* 2002; 6(1): 95-101.

<sup>248</sup> Lam CM, Yuen WK, Fan ST. Hepatic cryosurgery for recurrent hepatocellular carcinoma after hepatectomy: a preliminary report. *J Surg Oncol* 1998; 68(2): 104-106.

<sup>249</sup> Ohmoto K, Miyake I, Tsuduki M, et al. Percutaneous microwave coagulation therapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 1999; 46(29): 2894-2900.

---

<sup>250</sup> Matsukawa T, Yamashita Y, Arakawa A, et al. Percutaneous microwave coagulation therapy in liver tumors. A 3-year experience. *Acta Radiol* 1997; 38(3): 410-415.

<sup>251</sup> Seki S, Sakaguchi H, Kadoya H, et al. Laparoscopic microwave coagulation therapy for hepatocellular carcinoma. *Endoscopy* 2000 Aug;32(8):591-7.

<sup>252</sup> Ishikawa M, Ikeyama S, Sasaki K, et al. Intraoperative microwave coagulation therapy for large hepatic tumors. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2000;7(6):587-91.

<sup>253</sup> Sato M, Watanabe Y, Ueda S, et al. Microwave coagulation therapy for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1996;110(5):1507-14.

<sup>254</sup> Hamazoe R, Hirooka Y, Ohtani S, et al. Intraoperative microwave tissue coagulation as treatment for patients with nonresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1995;75(3):794-800.

<sup>255</sup> Shimada S, Hirota M, Beppu T, et al. Complications and management of microwave coagulation therapy for primary and metastatic liver tumors. *Surg Today* 1998;28(11):1130-7.

<sup>256</sup> Yamanaka N, Tanaka T, Oriyama T, et al. Microwave coagulative necrotic therapy for hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 1996;20(8):1076-81.

<sup>257</sup> Dong B, Liang P, Yu X, et al. Percutaneous sonographically guided microwave coagulation therapy for hepatocellular carcinoma: results in 234 patients. *Am J Roentgenol* 2003;180(6):1547-55.

<sup>258</sup> Seki T, Wakabayashi M, Nakagawa T, et al. Percutaneous microwave coagulation therapy for patients with small hepatocellular carcinoma: comparison with percutaneous ethanol injection therapy. *Cancer* 1999;85(8):1694-702.

- 
- <sup>259</sup> Zhou XD, Tang ZY, Yu YQ, et al. Microwave surgery in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Semin Surg Oncol* 1993; 9(4): 318-322.
- <sup>260</sup> Christophi C, Muralidharan V. Treatment of hepatocellular carcinoma by percutaneous laser hyperthermia. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16(5):548-52
- <sup>261</sup> Heisterkamp J, van Hillegersberg R, Ijzermans JN. Interstitial laser coagulation for hepatic tumours. *Br J Surg* 1999;86(3):293-304
- <sup>262</sup> Heisterkamp J, van Hillegersberg R, Mulder PG, et al. Importance of eliminating portal flow to produce large intrahepatic lesions with interstitial laser coagulation. *Br J Surg* 1997;84(9):1245-8.
- <sup>263</sup> Vogl TJ, Straub R, Eichler K, et al. Malignant Liver Tumors Treated with MR Imaging-guided Laser-induced Thermotherapy: Experience with Complications in 899 Patients (2,520 lesions). *Radiology* 2002;225(2):367-77
- <sup>264</sup> Giorgio A, Tarantino L, de Stefano G, et al. Interstitial laser photocoagulation under ultrasound guidance of liver tumors: results in 104 treated patients. *Eur J Ultrasound* 2000;11(3):181-8.
- <sup>265</sup> Vogl TJ, Eichler K, Straub R, et al. Laser-induced thermotherapy of malignant liver tumors: general principals, equipment(s), procedure(s)--side effects, complications and results. *Eur J Ultrasound* 2001;13(2):117-27.
- <sup>266</sup> Patterson EJ, Scudamore CH, Owen DA, et al. Radiofrequency ablation of porcine liver in vivo: effects of blood flow and treatment time on lesion size. *Ann Surg* 1998;227(4):559-65.
- <sup>267</sup> Goldberg SN, Gazelle GS. Radiofrequency tissue ablation: physical principles and techniques for increasing coagulation necrosis. *Hepatogastroenterology* 2001;48(38):359-67.

---

<sup>268</sup> Catalano O, Esposito M, Nunziata A, Siani A. Multiphase helical CT findings after percutaneous ablation procedures for hepatocellular carcinoma. *Abdom Imaging* 2000;25(6):607-14.

<sup>269</sup> Sironi S, Livraghi T, Meloni F, et al. Small hepatocellular carcinoma treated with percutaneous RF ablation: MR imaging follow-up. *Am J Roentgenol* 1999;173(5):1225-9.

<sup>270</sup> Choi D, Lim HK, Kim SH, et al. Assessment of therapeutic response in hepatocellular carcinoma treated with percutaneous radio frequency ablation: comparison of multiphase helical computed tomography and power Doppler ultrasonography with a microbubble contrast agent. *J Ultrasound Med* 2002;21(4):391-4.

<sup>271</sup> Choi D, Lim HK, Kim SH, et al. Hepatocellular carcinoma treated with percutaneous radio-frequency ablation: usefulness of power Doppler US with a microbubble contrast agent in evaluating therapeutic response-preliminary results. *Radiology* 2000;217(2):558-63.

<sup>272</sup> Anderson GS, Brinkmann F, Soulen MC, et al. FDG positron emission tomography in the surveillance of hepatic tumors treated with radiofrequency ablation. *Clin Nucl Med* 2003; 28(3):192-7.

<sup>273</sup> Goletti O, Lencioni R, Armillotta N, et al. Laparoscopic radiofrequency thermal ablation of CHC: preliminary experience. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2000;10(5):284-90.

<sup>274</sup> Montorsi M, Santambrogio R, Bianchi P, et al. Radiofrequency interstitial thermal ablation of hepatocellular carcinoma in liver cirrhosis. Role of the laparoscopic approach. *Surg Endosc* 2001;15(2):141-5.

---

<sup>275</sup> Montorsi M, Santambrogio R, Bianchi P, et al. Laparoscopic radiofrequency of hepatocellular carcinoma (HCC) in liver cirrhosis. *Hepato-gastroenterology* 2001;48(37):41-5.

<sup>276</sup> Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, et al. Small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. *Radiology* 1999;210(3):655-61.

<sup>277</sup> Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, et al. Hepatocellular carcinoma: radio-frequency ablation of medium and large lesions. *Radiology* 2000;214(3):761-8.

<sup>278</sup> Curley SA, Izzo F, Ellis LM, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular cancer in 110 patients with cirrhosis. *Ann Surg* 2000;232(3):381-91.

<sup>279</sup> Llovet JM, Vilana R, Bru C, et al; The Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Group. Increased risk of tumor seeding after percutaneous radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2001;33(5):1124-9.

<sup>280</sup> Buscarini L, Buscarini E, Di Stasi M, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma: long-term results. *Eur Radiol* 2001;11(6):914-21.

<sup>281</sup> Izumi N, Asahina Y, Noguchi O, et al. Risk factors for distant recurrence of hepatocellular carcinoma in the liver after complete coagulation by microwave or radiofrequency ablation. *Cancer* 2001; 91(5): 949-956.

<sup>282</sup> Pearson AS, Izzo F, Fleming RY, et al. Intraoperative radiofrequency ablation or cryoablation for hepatic malignancies. *Am J Surg* 1999;178(6):592-9.

<sup>283</sup> Lencioni R, Paolicchi A, Moretti M, et al. Combined transcatheter arterial chemoembolization and percutaneous ethanol injection for the treatment of large hepatocellular carcinoma: local therapeutic effect and long-term survival rate. *Eur Radiol* 1998; 8(3): 439-444.

---

<sup>284</sup> Tanaka K, Nakamura S, Numata K, et al. The long term efficacy of combined transcatheter arterial embolization and percutaneous ethanol injection in the treatment of patients with large hepatocellular carcinoma and cirrhosis. *Cancer* 1998;82(1):78-85.

<sup>285</sup> Tanaka K, Nakamura S, Numata K, et al. Hepatocellular carcinoma: treatment with percutaneous ethanol injection and transcatheter arterial embolization. *Radiology* 1992;185(2):457-60.

<sup>286</sup> Allgaier HP, Deibert P, Olschewski M, et al. Survival benefit of patients with inoperable hepatocellular carcinoma treated by a combination of transarterial chemoembolization and percutaneous ethanol injection--a single-center analysis including 132 patients. *Int J Cancer* 1998;79(6):601-5

<sup>287</sup> Bartolozzi C, Lencioni R, Caramella D, et al. Treatment of large HCC: transcatheter arterial chemoembolization combined with percutaneous ethanol injection versus repeated transcatheter arterial chemoembolization. *Radiology* 1995;197(3):812-8.

<sup>288</sup> Koda M, Murawaki Y, Mitsuda A, et al. Combination therapy with transcatheter arterial chemoembolization and percutaneous ethanol injection compared with percutaneous ethanol injection alone for patients with small hepatocellular carcinoma: a randomized control study. *Cancer* 2001; 92(6): 1516-1524.

<sup>289</sup> Rossi S, Garbagnatti F, Lencioni R, et al. Percutaneous radio-frequency thermal ablation of nonresectable hepatocellular carcinoma after occlusion of tumor blood supply. *Radiology* 2000; 217(1): 119-126.

<sup>290</sup> Seki T, Tamai T, Nakagawa T, et al. Combination therapy with transcatheter arterial chemoembolization and percutaneous microwave coagulation therapy for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2000; 89(6): 1245-1251.

---

<sup>291</sup> Pacella CM, Bizzarri G, Cecconi P, et al. Hepatocellular carcinoma: long-term results of combined treatment with laser thermal ablation and transcatheter arterial chemoembolization. *Radiology* 2001; 219(3): 669-678.

<sup>292</sup> Franco D, Borgonovo G. Liver resection in cirrhosis of the liver. En: Blumgart LH, Fong Y (eds). *Surgery of the liver and biliary tract*. W.B. Saunders Company LTD, London 2000, 3<sup>a</sup> ed.

<sup>293</sup> Nagasue N, Yukaya H, Ogawa Y, et al. Human liver regeneration after major hepatic resection. A study of normal liver and livers with chronic hepatitis and cirrhosis. *Ann Surg* 1987;206(1): 30-9.

<sup>294</sup> Fuster J, García-Valdecasas JC, Grande L, et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis: results of surgical treatment in a European series. *Ann Surg* 1996; 223(3): 297-302.

<sup>295</sup> Fan ST, Tsu SL. Perioperative care of patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy. *Dig Surg* 1995; 12: 53-60.

<sup>296</sup> Miyagawa S, Makuuchi M, Kawasaki S, Kakazu T. Criteria for safe hepatic resection. *Am J Surg* 1995; 169(6): 589-94.

<sup>297</sup> Bruix J, Castells A, Bosch J, et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 1996; 111(4):1018-22.

<sup>298</sup> Figueras J, Ibañez L, Ramos E, et al. La resección es un buen tratamiento del CHC sobre hígado cirrótico en pacientes seleccionados. *Cir Esp* 2002; 71(1): 28-33.

<sup>299</sup> Ko S, Nakajima Y, Kanehiro H, et al. Significant influence of accompanying chronic hepatitis status on recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. Result of multivariate analysis. *Ann Surg* 1996; 224(5): 591-5.

---

<sup>300</sup> Noun R, Jagot P, Farges O, et al. High preoperative serum alanine transferase levels: effect on the risk of liver resection in Child grade A cirrhotic patients. *World J Surg* 1997; 21(4): 390-4.

<sup>301</sup> Ezaki T, Koyanagi N, Toyomasu T, et al. Does a long pre-operative hospital stay before hepatectomy improve liver dysfunction in HCC patients with chronic liver disease? *Hepatology* 1997; 44(14):472-6.

<sup>302</sup> Nagasue N, Kohno H, Tachibana M, et al. Prognostic factors after hepatic resection for hepatocellular carcinoma associated with Child-Turcotte class B and C cirrhosis. *Ann Surg* 1999; 229(1): 84-90.

<sup>303</sup> Yanaga K, Honda H, Ikeda Y, et al. Significance of liver size in hepatic surgery. *HPB Surgery* 1997; 10: 195-200.

<sup>304</sup> Yasui M, Harada A, Nonami Y, et al. Potentially multicentric hepatocellular carcinoma: clinicopathologic characteristics and post-operative prognosis. *World J Surg* 1997; 21: 860-864.

<sup>305</sup> Ohkubo T, Yamamoto J, Sugawara Y, et al. Surgical results for hepatocellular carcinoma with macroscopic portal vein tumor thrombosis. *J Am Coll Surg* 2000; 191(6): 657-660.

<sup>306</sup> Wu CC, Hwang CR, Liu TJ, P'eng FK. Effects and limitations of prolonged intermittent ischaemia for hepatic resection of the cirrhotic liver. *Br J Surg* 1996; 83: 121-124.

<sup>307</sup> Capussotti L, Borgonovo G, Bouzari H, et al. Results of major hepatectomy for large primary liver cancer in patients with cirrhosis. *Br J Surg* 1994; 81(3): 427-31.

<sup>308</sup> Tanaka H, Hirohashi K, Kubo S, et al. Preoperative portal vein embolization improves prognosis after right hepatectomy for hepatocellular carcinoma in patients with impaired hepatic function. *Br J Surg* 2000; 87: 879-882.

---

<sup>309</sup> Wakabayashi H, Okada S, Maeba T, Maeta H. Effect of preoperative portal vein embolization on major hepatectomy for advanced-stage hepatocellular carcinomas in injured livers: a preliminary report. *Surg Today* 1997; 27(5): 403-10.

<sup>310</sup> Kawasaki S, Makuuchi M, Miyagawa S. Resection of hepatocellular carcinoma associated with cirrhosis. *Dig Surg* 1995; 12: 40-44.

<sup>311</sup> Chau GY, Lui WY, Tsay SH, et al. Prognostic significance of surgical margin in hepatocellular carcinoma resection: an analysis of 165 Childs' A patients. *J Surg Oncol* 1997; 66(2):122-6.

<sup>312</sup> Masutani S, Sasaki Y, Imaoka S, et al. The prognostic significance of surgical margin in liver resection of patients with hepatocellular carcinoma. *Arch Surg* 1994; 129(10): 1025-30.

<sup>313</sup> Hanazaki K, Kajikawa S, Shimozawa N, et al. Survival and recurrence after hepatic resection of 386 consecutive patients with hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg* 2000; 191(4): 381-388.

<sup>314</sup> Poon RT, Fan ST, Ng IO, Wong J. Significance of resection margin in hepatectomy for hepatocellular carcinoma: A critical reappraisal. *Ann Surg* 2000;231(4): 544-51.

<sup>315</sup> Lui WY, Chau GY, Loong ChCh, et al. Hepatic segmentectomy for curative resection of primary hepatocellular carcinoma. *Arch Surg* 1995; 130: 1090-1097.

<sup>316</sup> Kokudo N, Bandai Y, Imanishi H, et al. Management of new hepatic nodules detected by intraoperative ultrasonography during hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Surgery* 1996; 119: 634-40.

<sup>317</sup> Nagasue N, Kohno H, Chang YC, et al. Intraoperative ultrasonography in resection of small hepatocellular carcinoma associated with cirrhosis. *Am J Surg* 1989; 158(1): 40-2.

---

<sup>318</sup> Takenaka K, Kanematsu T, Fukuzawa K, Sugimachi K. Can hepatic failure after surgery for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients be prevented? *World J Surg* 1990; 14(1):123-7.

<sup>319</sup> Tung-Ping R, Fan ST, Wong J. Risk factors, prevention and management of postoperative recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2000; 232(1): 10-24.

<sup>320</sup> Fan ST, Ng IO, Poon RT, et al. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma: the surgeon's role in long-term survival. *Arch Surg* 1999;134(10): 1124-30.

<sup>321</sup> Nagasue N, Yukaya H, Suehiro S, Ogawa Y. Tolerance of the cirrhotic liver to normothermic ischemia. A clinical study of 15 patients. *Am J Surg* 1984; 147(6):772-5.

<sup>322</sup> Smadja C, Kahwaji F, Berthoux L, et al. [Value of total pedicle clamping in hepatic excision for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients]. *Ann Chir* 1987; 41(9):639-42.

<sup>323</sup> Man K, Fan ST, Ng IO, et al. Prospective evaluation of Pringle maneuver in hepatectomy for liver tumors by a randomized study. *Ann Surg* 1997; 226(6):704-11.

<sup>324</sup> Elias D, Desruennes E, Lasser P. Prolonged intermittent clamping of the portal triad during hepatectomy. *Br J Surg* 1991; 78(1):42-4.

<sup>325</sup> Takenaka K, Kawahara N, Yamamoto K, et al. Results of 280 liver resections for hepatocellular carcinoma. *Arch Surg* 1996; 131(1):71-6.

<sup>326</sup> Man K, Fan ST, Ng IO, et al. Tolerance of the liver to intermittent pringle maneuver in hepatectomy for liver tumors. *Arch Surg* 1999;134(5): 533-9.

<sup>327</sup> Nagasue N, Uchida M, Kubota H, et al. Cirrhotic livers can tolerate 30 minutes ischaemia at normal environmental temperature. *Eur J Surg* 1995; 161(3):181-6.

- 
- <sup>328</sup> Belghiti J, Noun R, Malafosse R, et al. Continuous versus intermittent portal triad clamping for liver resection: a controlled study. *Ann Surg* 1999 ;229(3):369-75
- <sup>329</sup> Takayama T, Makuuchi M, Inoue K, et al. Selective and unselective clamping in cirrhotic liver. *Hepatogastroenterology* 1998; 45(20):376-80.
- <sup>330</sup> Habib N, Zografos G, Dalla Serra G, et al. Liver resection with total vascular exclusion for malignant tumors. *Br J Surg* 1994; 81: 1181-1184.
- <sup>331</sup> Emond J, Wachs ME, Renz JF, et al. Total vascular exclusion for major hepatectomy in patients with abnormal liver parenchyma. *Arch Surg* 1995; 130(8):824-30.
- <sup>332</sup> Hannoun L, Delriviere L, Gibbs P, et al. Major extended hepatic resections in diseased livers using hypothermic protection: preliminary results from the first 12 patients treated with this new technique. *J Am Coll Surg* 1996; 183(6):597-605.
- <sup>333</sup> Elias D, Dube P, Bonvalot S, et al. Intermittent complete vascular exclusion of the liver during hepatectomy: technique and indications. *Hepatogastroenterology* 1998; 45(20):389-95.
- <sup>334</sup> Lentschener C, Benhamou D, Mercier FJ, et al. Aprotinin reduces blood loss in patients undergoing elective liver resection. *Anesth Analg* 1997; 84(4):875-81.
- <sup>335</sup> Melendez JA, Arslan V, Fischer ME, et al. Perioperative outcomes of major hepatic resections under low central venous pressure anesthesia: blood loss, blood transfusion, and the risk of postoperative renal dysfunction. *J Am Coll Surg* 1998; 187(6):620-5.
- <sup>336</sup> Jones RM, Moulton CE, Hardy KJ. Central venous pressure and its effect on blood loss during liver resection. *Br J Surg* 1998; 85(8):1058-60.

- 
- <sup>337</sup> Nagasue N. Liver resection for hepatocellular carcinoma: indications, techniques, complications, and prognostic factors. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1998; 5(1):7-13.
- <sup>338</sup> Fong Y, Sun RL, Jarnagin W, Blungart LH. An analysis of 412 cases of hepatocellular carcinoma at a western center. *Ann Surg* 1999; 229(6): 790-800.
- <sup>339</sup> Lai ECS, Fan ST, Lo CM, et al. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma. An audit of 343 cases. *Ann Surg* 1995; 221(3): 291-298.
- <sup>340</sup> Makuuchi M, Takayama T, Kubota K, et al. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma. Japanese experience. *Hepatogastroenterology* 1998; 45(Sup 3): 1267-74.
- <sup>341</sup> Yamanaka N, Takata M, Tanaka T, et al. Evolution of and obstacles in surgical treatment for hepatocellular carcinoma over the last 25 years: differences over four treatment eras. *J Gastroenterol* 2000; 35(8): 613-21.
- <sup>342</sup> Grazi GL, Ercolani G, Pierangeli F, et al. Improved results of liver resection for hepatocellular carcinoma on cirrhosis give the procedure added value. *Ann Surg* 2001; 234 (1): 71-78.
- <sup>343</sup> Bismuth H, Chiche L, Castaing D. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma in noncirrhotic liver: experience with 68 liver resections. *World J Surg* 1995; 19: 35-41.
- <sup>344</sup> Yamanaka N, Okamoto E, Kuwata K, Tanaka N. A multiple regression equation for prediction of posthepatectomy liver failure. *Ann Surg* 1984; 200(5): 658-63.
- <sup>345</sup> Yamanaka N, Okamoto E, Oriyama T, et al. A prediction scoring system to select the surgical treatment of liver cancer. Further refinement based on 10 years of use. *Ann Surg* 1994; 219(4): 83-87.

---

<sup>346</sup> Shimada M, Matsumata T, Akazawa K, et al. Estimation of risk of major complications after hepatic resection. *Am J Surg* 1994; 167(4): 399-403.

<sup>347</sup> Shimada M, Takenaka K, Fujiwara Y, et al. Risk factors linked to postoperative morbidity in patients with hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 1998; 85(2): 195-8.

<sup>348</sup> Wei AC, Tung-Ping Poon R, Fan ST, Wong J. Risk factors for perioperative morbidity and mortality after extended hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2003; 90(1): 33-41.

<sup>349</sup> Gouillat C, Manganas D, Saguier G, et al. Resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. Longterm results of a prospective study. *J Am Coll Surg* 1999; 189 (3): 282-90.

<sup>350</sup> Yamamoto M, Arii S, Sugahara K, Tobe T. Adjuvant oral chemotherapy to prevent recurrence after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 1996; 83(3):336-40.

<sup>351</sup> Balsells J, Charco R, Lazaro JL, et al. Resection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Br J Surg* 1996; 83(6):758-61.

<sup>352</sup> Poon RTP, Fan ST, Lo CM, et al. Long-term survival and pattern of recurrence after resection of small hepatocellular carcinoma in patients with preserved liver function. *Ann Surg* 2002; 235(3): 373-82.

<sup>353</sup> Shirabe K, Kanematsu T, Matsumata T, et al. Factors linked to early recurrence of small hepatocellular carcinoma after hepatectomy: univariate and multivariate analyses. *Hepatology* 1991; 14(5):802-5.

<sup>354</sup> Chiappa A, Zbar AP, Audisio RA, et al. Factors affecting survival and long-term outcome in the cirrhotic patient undergoing hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26(4) : 387-92.

---

<sup>355</sup> Poon RT, Ng IO, Fan ST, et al. Clinicopathologic features of long-term survivors and disease-free survivors after resection of hepatocellular carcinoma: a study of a prospective cohort. *J Clin Oncol* 2001;19(12): 3037-44.

<sup>356</sup> Wayne JD, Lauwers GY, Ikai I, et al. Preoperative predictors of survival after resection of small hepatocellular carcinomas. *Ann Surg* 2002; 235(5): 722-31.

<sup>357</sup> Theise ND, Schwartz M, Miller C, Thung SN. Macroregenerative nodules and hepatocellular carcinoma in forty-four sequential adult liver explants with cirrhosis. *Hepatology* 1992; 16(4):949-55.

<sup>358</sup> Ferrell L, Wright T, Lake J, et al. Incidence and diagnostic features of macroregenerative nodules vs. small hepatocellular carcinoma in cirrhotic livers. *Hepatology* 1992; 16(6):1372-81.

<sup>359</sup> Chen TH, Tseng LM, Chau GY, et al. Clinicopathologic and prognostic differences between patients with hepatitis B- and C-related resectable hepatocellular carcinoma. *J Formos Med Assoc* 2001;100(7): 443-8.

<sup>360</sup> Shirabe K, Shimada M, Kajiyama K, et al. Clinicopathologic features of patients with hepatocellular carcinoma surviving > 10 years after hepatic resection. *Cancer* 1998; 83(11): 2312-6.

<sup>361</sup> Kubo S, Hirohashi K, Tanaka H, et al. Risk factors for recurrence after resection of hepatitis C-related hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 2000; 24(12): 1559-65.

<sup>362</sup> Ercolani G, Grazi GL, Ravaioli M, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: univariate and multivariate analysis of risk factors for intrahepatic recurrence. *Ann Surg* 2003; 237(4):536-43.

---

<sup>363</sup> Nagasue N, Ono T, Yamanoi A, et al. Prognostic factors and survival after hepatic resection for hepatocellular carcinoma without cirrhosis. *Br J Surg* 2001; 88(4): 515-22.

<sup>364</sup> Hanazaki K, Wakabayashi M, Sodeyama H, et al. Surgical outcome in cirrhotic patients with hepatitis C-related hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2000; 47(31): 204-10.

<sup>365</sup> Chen MF, Jeng LB, Lee WC, Chen TC. Surgical results in patients with dual hepatitis B- and C- related hepatocellular carcinoma compared with hepatitis B- or C- related hepatocellular carcinoma. *Surgery* 1998; 123(5): 554-9.

<sup>366</sup> Poon RT, Fan ST, Lo CM, et al. Long-term prognosis after resection of hepatocellular carcinoma associated with hepatitis B-related cirrhosis. *J Clin Oncol* 2000; 18(5): 1094-1101.

<sup>367</sup> Kobayashi S, Iwasaki K, Asano T, Ochiai T. Posthepatectomy hepatitis shortens tumor-free intervals in hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma patients. *Int J Mol Med* 2002; 10(6):749-53.

<sup>368</sup> Matsumoto K, Yoshimoto J, Sugo H, et al. Relationship between the histological degrees of hepatitis and the postoperative recurrence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C. *Hepatol Res* 2002;23(3):196-201.

<sup>369</sup> Ko S, Kanehiro H, Hisanaga M, et al. Liver fibrosis increases the risk of intrahepatic recurrence after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2002; 89(1):57-62.

<sup>370</sup> Bilimoria MM, Lauwers GY, Doherty DA, et al. Underlying liver disease, not tumor factors, predicts long-term survival after resection of hepatocellular carcinoma. *Arch Surg* 2001; 136(5): 528-35.

- 
- <sup>371</sup> Ko S, Nakajima Y, Kanehiro H, et al. Influence of associated viral hepatitis status on recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *World J Surg* 1996; 20(8): 1082-6
- <sup>372</sup> Ng IO, Poon RT, Shek TW, Fan ST. Clinicopathologic and prognostic significance of the histologic activity of noncancerous liver tissue in hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2002;117(3): 411-8.
- <sup>373</sup> Hanazaki K, Mimura H, Orita K, Lygidakis NJ. Surgical treatment for hepatocellular carcinoma (HCC) 3 cm or less than 3 cm in diameter. *Hepatogastroenterology* 1992; 39(6): 574-6.
- <sup>374</sup> Yamamoto M, Takasaki K, Otsubo T, et al. Extent of resection for hepatocellular carcinoma 2 cm or less in greatest diameter. *Am J Surg* 2002;184(5):437-40
- <sup>375</sup> Zhou XD, Tang ZY, Yang BH, et al. Experience of 1000 patients who underwent hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2001; 91(8): 1479-86.
- <sup>376</sup> Takano S, Oishi H, Kono S, et al. Retrospective analysis of type of hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2000; 87(1): 65-70.
- <sup>377</sup> Ziparo V, Balducci G, Lucandri G, et al. Indications and results of resection for hepatocellular carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28(7):723-8.
- <sup>378</sup> Tsuruta K, Okamoto A, Toi M, et al. Impact of selective Glisson transection on survival of hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2002; 49(48):1607-10.
- <sup>379</sup> Franco D, Capussotti L, Smadja C, et al. Resection of hepatocellular carcinomas. Results in 72 European patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 1990; 98(3):733-8.

---

<sup>380</sup> el-Assal ON, Yamanoi A, Soda Y, et al. Proposal of invasiveness score to predict recurrence and survival after curative hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Surgery* 1997; 122(3):571-7.

<sup>381</sup> Lau H, Fan ST, Ng IO, Wong J. Long term prognosis after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. A survival analysis of 204 consecutive patients. *Cancer* 1998; 83: 2302-11.

<sup>382</sup> Vauthey JN, Klimstra D, Francheschi D, et al. Factors affecting long-term outcome after hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Am J Surg* 1995; 169(1): 28-34.

<sup>383</sup> Lee NH, Chau GY, Lui WY, et al. Surgical treatment and outcome in patients with a hepatocellular carcinoma greater than 10 cm in diameter. *Br J Surg* 1998;85(12): 1654-7.

<sup>384</sup> Martinez Isla A, Ferrara A, Badia IM, et al. CHC fibrolamelar. Resultados de la resección hepática parcial. *Rev Esp Enf Digest* 1997; 89(9): 699-702.

<sup>385</sup> Liu CL, Fan ST, Lo CM, et al. Hepatic resection for bilobar hepatocellular carcinoma: is it justified?. *Arch Surg* 2003; 138(1): 100-4.

<sup>386</sup> Hanazaki K, Kajikawa S, Koide N, et al. Prognostic factors after hepatic resection for hepatocellular carcinoma with hepatitis C viral infection: univariate and multivariate analysis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(49): 1243-50.

<sup>387</sup> Tsai TJ, Chau GY, Lui WY, et al. Clinical significance of microscopic tumor venous invasion in patients with resectable hepatocellular carcinoma. *Surgery* 2000; 127(6): 603-8.

<sup>388</sup> Chau GY, Lui WY, Wu CW. Spectrum and significance of microscopic vascular invasion in hepatocellular carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12(1): 25-34.

---

<sup>389</sup> Zhou J, Tang ZY, Fan J, et al. The potential of plasma thrombomodulin as a biomarker of portal vein tumor thrombus in hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001;127(9): 559-64.

<sup>390</sup> Poon RT, Ng IO, Lau C, et al. Serum vascular endothelial growth factor predicts venous invasion in hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Ann Surg* 2001; 33(2): 27-35.

<sup>391</sup> Poon RT, Fan ST, Ng IO, Wong J. Prognosis after hepatic resection for stage IVA hepatocellular carcinoma: a need for reclassification. *Ann Surg* 2003;237(3): 376-83.

<sup>392</sup> Poon RT, Fan ST, Lo CM, et al. Hepatocellular carcinoma in the elderly: results of surgical and nonsurgical management. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(9): 2460-6.

<sup>393</sup> Yeh CN, Lee WC, Jeng LB, Chen MF. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28(6):652-6.

<sup>394</sup> Chen JY, Chau GY, Lui WY, et al. Clinicopathologic features and factors related to survival of patients with small hepatocellular carcinoma after hepatic resection. *World J Surg* 2003; 27(3): 294-8

<sup>395</sup> Hanazaki K, Kawabayashi M, Sodeyama H, et al. Hepatic function immediately after hepatectomy as a significant risk factor for early recurrence in hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 1999; 46(30): 3201-7.

<sup>396</sup> Belghiti J, Panis Y, Farges O, et al. Intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma complicating cirrhosis. *Ann Surg* 1991; 214(2):114-7.

<sup>397</sup> Lamoureux P, Bouzari H, Vons C, et al. Long-term results of liver resection of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *HPB Surgery* 1996; 9(S): 18.

---

<sup>398</sup> Terris B, Laurent-Puig P, Belghiti J, et al. Prognostic influence of clinicopathologic features, DNA-ploidy, CD44H and P53 expression in a large series of resected hepatocellular carcinoma in France. *Inter J Cancer* 1997; 74: 614-19.

<sup>399</sup> Honda K, Sbisa E, Tullo A, et al. p53 mutation is a poor prognostic indicator for survival in patients with hepatocellular carcinoma undergoing surgical tumour ablation. *Br J Cancer* 1998; 77(5):776-82.

<sup>400</sup> Qin LX, Tang ZY, Ma ZC, et al. P53 immunohistochemical scoring: an independent prognostic marker for patients after hepatocellular carcinoma resection. *World J Gastroenterol* 2002;8(3):459-63.

<sup>401</sup> Park NH, Chung YH, Youn KH, et al. Close correlation of p53 mutation to microvascular invasion in hepatocellular carcinoma. *J Clin Gastroenterol* 2001; 33(5): 397-401.

<sup>402</sup> Lemoine A, Le Bricon T, Salvucci M, et al. Prospective evaluation of circulating hepatocytes by alpha-fetoprotein mRNA in humans during liver surgery. *Ann Surg* 1997; 226(1):43-50.

<sup>403</sup> Chao Y, Li CP, Chau GY, et al. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor, basic fibroblast growth factor, and angiogenin in patients with resectable hepatocellular carcinoma after surgery. *Ann Surg Oncol* 2003 May;10(4):355-62.

<sup>404</sup> King KL, Li AF, Chau GY, et al. Prognostic significance of heat shock protein-27 expression in hepatocellular carcinoma and its relation to histologic grading and survival. *Cancer* 2000;88(11): 2464-70.

<sup>405</sup> Yamamoto S, Tomita Y, Nakamori S, et al. Elevated expression of valosin-containing protein (p97) in hepatocellular carcinoma is correlated with increased incidence of tumor recurrence. *J Clin Oncol* 2003; 21(3):447-52.

---

<sup>406</sup> Chau GY, Wu CW, Lui WY, et al. Serum interleukin-10 but not interleukin-6 is related to clinical outcome in patients with resectable hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2000;231(4): 552-8.

<sup>407</sup> King KL, Hwang JJ, Chau GY, et al. Ki-67 expression as a prognostic marker in patients with hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13(3): 273-9.

<sup>408</sup> Wong CM, Lee JM, Lau TC, et al. Clinicopathological significance of loss of heterozygosity on chromosome 13q in hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2002;8(7): 2266-72.

<sup>409</sup> Sheen IS, Jeng KS, Tsai YC. Is the expression of gamma-glutamyl transpeptidase messenger RNA an indicator of biological behavior in recurrent hepatocellular carcinoma? *World J Gastroenterol* 2003; 9(3):468-73

<sup>410</sup> El-Assal ON, Yamanoi A, Soda Y, et al. Clinical significance of microvessel density and vascular endothelial growth factor expression in hepatocellular carcinoma and surrounding liver: possible involvement of vascular endothelial growth factor in the angiogenesis of cirrhotic liver. *Hepatology* 1998;27(6): 1554-62.

<sup>411</sup> Poon RT, Ng IO, Lau C, et al. Tumor microvessel density as a predictor of recurrence after resection of hepatocellular carcinoma: a prospective study. *J Clin Oncol* 2002; 20(7): 1775-85.

<sup>412</sup> Kawai S, Kubo S, Tsukamoto T, et al. Serum concentration of type IV collagen 7S domain as a marker for increased risk of recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma. *Dig Surg* 2003;20(3):201-8.

<sup>413</sup> Shimada M, Hasegawa H, Gion T, et al. The role of telomerase activity in hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(3): 748-52.

---

<sup>414</sup> Kobayashi T, Kubota K, Takayama T, Makuuchi M. Telomerase activity as a predictive marker for recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *Am J Surg* 2001; 181(3): 284-8.

<sup>415</sup> El-Gazzaz G, Wong W, El-Hadary MK, et al. Outcome of liver resection and transplantation for fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Transpl Int* 2000; 13(Supl 1): S406-9.

<sup>416</sup> Pinna AD, Iwatsuki S, Lee RG, et al. Treatment of fibrolamellar hepatoma with subtotal hepatectomy or transplantation. *Hepatology* 1997; 26(4): 877-83.

<sup>417</sup> Yamamoto K, Takenawa K, Kawahara N, et al. Indications for palliative reduction surgery in advanced hepatocellular carcinoma. The use of a remnant tumor index. *Arch Surg* 1997; 132: 120-123.

<sup>418</sup> Usatoff V, Isla AM, Habib NA. Liver resection in advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 46-50.

<sup>419</sup> Shimada M, Takenaka K, Kawahara N, et al. Surgical treatment strategy for patients with stage IV hepatocellular carcinoma. *Surgery* 1996; 119(5): 517-22.

<sup>420</sup> Shimada M, Yamashita Y, Hamatsu T, et al. Surgical indications for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2000; 47(34): 1095-9.

<sup>421</sup> Tanaka A, Morimoto Y, Ozaki N, Ikai I, Yamamoti Y, y cols. Extensión of surgical indication for advanced hepatocellular carcinoma: is it possible to prolong life span or improve quality of life? *Hepatogastroenterology* 1996; 43(11): 1172-81

<sup>422</sup> Tanaka A, Morimoto T, Yamaoka Y. Implications of surgical treatment for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombi in the portal vein. *Hepatogastroenterology* 1996; 43(9); 637-43.

---

<sup>423</sup> Lay WY, Leung TW, Lai BS, et al. Preoperative systemic chemoimmunotherapy and sequential resection for unresectable hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2001; 233(29): 236-41.

<sup>424</sup> Uchida M, Kohno H, Kubota H, et al. Role of preoperative transcatheter arterial oily chemoembolization for resectable hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 1996;20(3): 326-31.

<sup>425</sup> Izumi R, Shimizu K, Iyobe T, et al. Postoperative adjuvant hepatic arterial infusion of lipiodol containing anticancer drugs in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1994; 20(2): 295-301.

<sup>426</sup> Gigot JF, Glineur D, Azagra JS, et al. Laparoscopic liver resection for malignant liver tumors: preliminary results of a multicenter European study. *Ann Surg* 2002; 236(1): 90-7.

<sup>427</sup> Huang YH, Wu JC, Chau GY, et al. Supportive treatment, resection and transcatheter arterial chemoembolization in resectable hepatocellular carcinoma: an analysis of survival in 419 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11(3): 315-21.

<sup>428</sup> Yamamoto J, Okada S, Shimada K, et al. Treatment strategy for small hepatocellular carcinoma: comparison of long-term results after percutaneous ethanol injection therapy and surgical resection. *Hepatology* 2001; 34(4): 707-13.

<sup>429</sup> Daniele B, De Sio I, Izzo F, et al. Hepatic resection and percutaneous ethanol injection as treatments of small hepatocellular carcinoma: a Cancer of the Liver Italian Program (CLIP 08) retrospective case-control study. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36(1): 63-7

<sup>430</sup> Iwatsuki S, Gordon RD, Shaw BW, Starlz TE. Role of liver transplantation in cancer therapy. *Ann Surg* 1985; 202(4): 401-7.

- 
- <sup>431</sup> O'Grady JG, Polson RJ, Rolles K, et al. Liver transplantation for malignant disease. Results in 93 consecutive patients. *Ann Surg* 1988; 207(4): 373-9.
- <sup>432</sup> Ringe B, Wittekind C, Bechstein WO, et al. The role of liver transplantation in hepatobiliary malignancy. A retrospective analysis of 95 patients with particular regard to tumor stage and recurrence. *Ann Surg* 1989; 209(1): 88-98.
- <sup>433</sup> Yokoyama I, Todo S, Iwatsuki S, Starzl TE. Liver transplantation in the treatment of primary liver cancer. *Hepatogastroenterology* 1990; 37(2): 188-93.
- <sup>434</sup> Pichlmayr R, Weimann A, Steinhoff G, Ringe B. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: clinical results and future aspects. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992; 31(Suppl): S157-61.
- <sup>435</sup> Dalgic A, Mirza DF, Gunson BK, et al. Role of total hepatectomy and transplantation in hepatocellular carcinoma. *Transplant Proc* 1994; 26(6): 3564-3565.
- <sup>436</sup> Moreno González E, Gómez R, García I, et al. Liver transplantation in malignant primary hepatic neoplasms. *Am J Surg* 1992; 163(4): 395-400.
- <sup>437</sup> Figueras J, Jaurrieta E, Valls C, et al. Survival after liver transplantation in cirrhotic patients with and without hepatocellular carcinoma: a comparative study. *Hepatology* 1997; 25(6): 1485-9.
- <sup>438</sup> Hemming AW, Cattral MS, Reed AI, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2001; 233(5): 652-9.
- <sup>439</sup> Hemming AW, Nelson DR, Reed AI. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Minerva Chir* 2002; 57(5):575-85.
- <sup>440</sup> Pichlmayr R, Weimann A, Tusch G, Schlitt HJ. Indications and role of liver transplantation for malignant tumors. *Oncologist* 1997; 2(3): 164-170.

---

<sup>441</sup> Figueras J, Jaurrieta E, Valls C, et al. Resection or transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: outcomes based on indicated treatment strategy. *J Am Coll Surg* 2000; 190(5): 580-7.

<sup>442</sup> Molmenti EP, Klintmalm GB. Hepatocellular cancer in liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001; 8: 427-434.

<sup>443</sup> Figueras J, Ramos E, Ibañez L, et al. Tratamiento quirúrgico del carcinoma hepatocelular. Resultados a largo plazo. *Med Clin (Barc)* 2002; 118(11): 410-4.

<sup>444</sup> Cuende N. Resultados del registro español de trasplante hepático. *Cir Esp* 2002; 71(Supl 1): 3-14.

<sup>445</sup> Bismuth H, Chiche L, Adam R, et al. Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Ann Surg* 1993; 218(2): 145-51.

<sup>446</sup> Bismuth H, Majno PE, Adam R. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 1999; 19(3): 311-22.

<sup>447</sup> Klintmalm GB. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a registry report of the impact of tumor characteristics on outcome. *Ann Surg* 1998; 228(4): 479-90.

<sup>448</sup> Molmenti EP, Klintmalm GB. Liver transplantation in association with hepatocellular carcinoma: an update of the International Tumor Registry. *Liver Transpl* 2002; 8(9): 736-48.

<sup>449</sup> Figueras J, Ibañez L, Ramos E, et al. Selection criteria for liver transplantation in early-stage hepatocellular carcinoma and cirrhosis: results of a multicenter study. *Liver Transpl* 2001; 7(10): 877-83.

<sup>450</sup> Bechstein VO, Blumhardt G, Lobeck H, et al. Selection of small hepatocellular carcinoma improves long-term results of hepatic transplantation for malignancy. *Transpl Int* 1994; 7(Suppl 1): S238-40.

---

<sup>451</sup> Jonas S, Bechstein WO, Steinmuller T, et al. Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Hepatology* 2001; 33(5): 1080-6.

<sup>452</sup> Herrero JI, Sangro B, Quiroga J, et al. Influence of tumor characteristics on the outcome of liver transplantation among patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2001; 7(7): 631-6.

<sup>453</sup> Mazzaferro M, Rondinara GF, Rossi G, et al. Milan multicenter experience in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transplant Proc* 1994; 26(6): 3557-60.

<sup>454</sup> Yao FY, Ferrell L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001; 33(6): 1394-1403

<sup>455</sup> Roayaie S, Frischer JS, Emre SH, et al. Long-term results with multimodal adjuvant therapy and liver transplantation for the treatment of hepatocellular carcinomas larger than 5 centimeters. *Ann Surg* 2002; 235(4): 533-39.

<sup>456</sup> Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999; 30(6): 1934-40.

<sup>457</sup> Spreafico C, Marchiano A, Regalia E, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma in patients who undergo liver transplantation. *Radiology* 1994; 192(3): 687-90.

<sup>458</sup> Harnois DM, Steers J, Andrews JC, et al. Preoperative hepatic artery chemoembolization followed by orthotopic liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl Surg* 1999; 5(3): 192-9.

---

<sup>459</sup> Olthoff KM, Rosove MH, Shackleton CR, et al. Adjuvant chemotherapy improves survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 1995; 221(6): 734-41.

<sup>460</sup> Cherqui D. Role of adjuvant treatment in liver transplantation for advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1998; 5: 35-40.

<sup>461</sup> Miller CM, Gondolesi GE, Florman S, et al. One hundred nine living donor liver transplants in adults and children: a single-center experience. *Ann Surg* 2001; 234(3): 301-11.

<sup>462</sup> Azoulay D, Castaing D, Adam R, et al. Adult to adult living-related liver transplantation. The Paul-Brousse Hospital preliminary experience. *Gastroenterol Clin Biol* 2001; 25(8-9): 773-80.

<sup>463</sup> Kawasaki S. Living-donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2002; 49(43): 53-5.

<sup>464</sup> Gondolesi G, Muñoz L, Matsumoto C, et al. Hepatocellular carcinoma: a prime indication for living donor liver transplantation. *J Gastrointest Surg* 2002; 6(1) : 102-7.

<sup>465</sup> Kaihara S, Kiuchi T, Ueda M, et al. Living-donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transplantation* 2003; 75(3 Suppl): S37-40.

<sup>466</sup> Cheng SJ, Pratt DS, Freeman RB, et al. Living-donor versus cadaveric liver transplantation for non-resectable small hepatocellular carcinoma and compensated cirrhosis: a decision analysis. *Transplantation* 2001; 72(5): 861-8.

<sup>467</sup> Sarasin FP, Majno PE, Llovet JM, et al. Living donor liver transplantation for early hepatocellular carcinoma: a life-expectancy and cost-effectiveness perspective. *Hepatology* 2001; 33(5): 1073-79.

---

<sup>468</sup> Jonas S, Steinmüller T, Settmacher U, et al. Liver transplantation for recurrent hepatocellular carcinoma in Europe. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001; 8: 422-426.

<sup>469</sup> Pérez B, Loinaz C, Gimeno A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: our experience from 1986. *Transplant Proc* 2003; 35: 1285-86.

<sup>470</sup> Iwatsuki S, Starzl TE, Sheahan DG, et al. Hepatic resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 1991; 214(3): 221-8.

<sup>471</sup> Yamamoto J, Iwatsuki S, Kosuge T, et al. Should hepatomas be treated with hepatic resection or transplantation?. *Cancer* 1999; 86(7): 1151-8.

<sup>472</sup> Schlitt HP, Neipp M, Weimann A, et al. Recurrence patterns of hepatocellular and fibrolamellar carcinoma after liver transplantation. *J Clin Oncol* 1999; 17: 324-31.

<sup>473</sup> Regalia E, Fassati LR, Valenti U, et al. Pattern and management of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1998; 5(1): 29-34.

<sup>474</sup> Philoosophe B, Greig PD, Hemming AW, et al. Surgical management of hepatocellular carcinoma: resection or transplantation?. *J Gastrointest Surg* 1998; 2(1): 21-7.

<sup>475</sup> Cha CH, Ruo L, Fong Y, et al. Resection of hepatocellular carcinoma in patients otherwise eligible for transplantation. *Ann Surg* 2003; 238 (3): 315-23.